



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46697 (13) C2

(51) 6 A61K31/52, C07D473/06

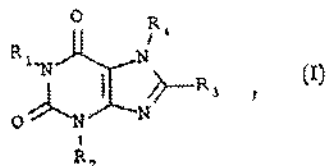
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ КСАНТИНУ І ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНО ПЕРЕНОСИМІ СОЛІ

1

2

(21) 95038235
(22) 05 08 1993
(24) 17 06 2002
(86) РСТ/ЕР93/02077, 05 08 1993
(31) Р4238423
(32) 13 01 1992
(33) DE
(31) Р4226371 9
(32) 10 08 1992
(33) DE
(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р
(72) Кюфнер-Мюль Ульріке, DE, Ензінгер Хельмут, DE, Мірай Йоакім, DE, Кун Франц-Йозеф, DE, Лер Еріх, DE, Мюллер Енцо, DE
(73) БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХЕЙМ КГ, DE
(56) SU 1245261 А3, 15 07 86
Ер 001735 А1, 02 05 79
Ер 203721 А2, 03 12 85
Ер 038784 А3, 28 10 91
Ер 092398 А1, 28 10 83
Ер 415456 А2, 06 09 91
Ер 374808 А1, 27 06 90
Ер 501379 А1, 06 09 91
Ер 267607 А1, 16 05 88
US 4605658 А, 12 08 86
WO 88/060036 А1, 25 08 88
Ер 243192 А2, 28 10 87
(57) 1 Производные ксантина общей формулы (I)



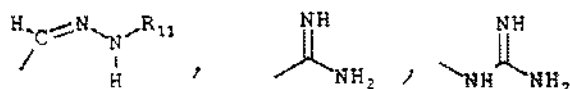
где
R₁ - водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода,
R₂ - водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами или алкинил с 2-8 атомами углерода, замещенные группами -SO₂R₅, -S-R₅, где R₅ означает алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный группами OH, NR₆R₇, в которой R₆ означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3-6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1-10

атомами углерода, предпочтительно алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксипом, замещенным или незамещенным фенилом, замещенной или незамещенной амино-группой или алкокси-группой с 1-8, предпочтительно 1-4, атомами углерода, или группу -(CH₂)_m-NHCOOR₈, в которой m - целое число 1, 2, 3 или 4, а R₈ - водород, алкил с 1-4 атомами углерода, алкенил или алкинил с 2-4 атомами углерода, или бензил или фенил, незамещенные или однократно или многократно замещенные группой OCH₃, а R₇ означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3-6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1-10 атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксипом, незамещенным или замещенным фенилом, замещенной или замещенной амино-группой, или алкокси-группой с 1-8 атомами углерода, или группу -(CH₂)_n-NHCOOR₈, в которой n и R₈ имеют вышеуказанные значения, или R₆ и R₇ вместе с атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное пяти- или шестичленное кольцо, которое в качестве гетероатомов может содержать азот, кислород или серу, причем гетероцикл может быть замещенным неразветвленным или разветвленным алкилом с 1-4 атомами углерода, или может включать один остаток из группы, включающей кислород, кеталь, группы -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NH-алкил, где алкил имеет 1-4 атома углерода, -(CH₂)_n-N-(алкил)₂, где каждый алкил имеет 1-8 атомов углерода, -(CH₂)_n-NHCOOR₈, в которых n означает число 2, 3, 4, а R₈ имеет вышеуказанные значения, галоген, группу -CN, -NO₂, NH₂, -OH, -COOH, -SO₃H, -CH₂NR₆R₇ или -CONR₆R₇, в которых R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OR₈, -COOR₈ или -SO₂-R₈, в которых R₈ имеет вышеуказанные значения, или R₅ означает группу NH₂, или OCOR₈ или NHCOR₈, в которых R₈ имеет вышеуказанные значения, или

R₂ означает алкил с 1-8 атомами углерода или алкенил или алкинил с 2-8 атомами углерода, замещенные группами -CH₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, по меньшей мере одной гидроксильной-группой, группой -OR₈, где R_n имеет вышеуказанные значения,

(19) UA (11) 46697 (13) C2

группой NR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галогеном, группой $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONH}$ -фени-лом, группой $-\text{OCH}_2\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-COR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, группами $-\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ или $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{CH=NOH}$, $-\text{CH=NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{COR}_9$ или $-\text{CH(OH)R}_9$, в которых R_9 означает алкил с 1-4 атомами углерода, алкинил или алкинил с 2-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный бензил, или циклоалкил с 3-6 атомами углерода, группой $-\text{CH(OR}_8)_2$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{CH=CH-R}_{10}$, где R_{10} означает группы $-\text{COOR}_8$ или $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, в которых R_8 имеет вышеуказанные значения, группы $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ или $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ в которых R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, водород, алкил с 1-3 атомами углерода, или незамещенный или замещенный фенил, группой OCONR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатками формул



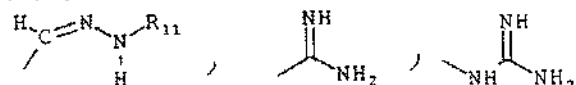
причем R_{11} означает водород, метил, или незамещенный или замещенный фенил, или незамещенными или однократно или многократно замещенными метилом 1,3-диоксоланом или 1,3-диоксаном,

причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан,

циклоалкилалкилен с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, циклоалкилалкенилен с 3-7 атомами углерода циклоалкильной части и 2-6 атомами углерода в алкениленовой части, циклоалкилалкинилен с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 2-6 атомами углерода в алкиниленовой части, причем циклоалкил или непосредственно, или через алкилен с 1-4 атомами углерода одно- или многократно замещен остатками, выбранными из группы, включающей $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют

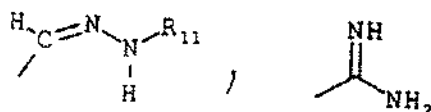
фенилалкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, фенилалкенилен с 2-6 атомами углерода в алкениленовой части или фенилалкинилен с 2-6 атомами углерода в алкиниленовой части, причем фенильное кольцо незамещено или непосредственно, или через алкилен с 1-4 атомами углерода одно- или многократно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из группы, включающей алкил с 1-3 атомами углерода, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-R}_8$, где R_8 и $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCHOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения,

$-\text{OCH}_2\text{-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CF}_3$, циклопропил, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH=NOH}$, $-\text{CH=NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COR}_9$ и $-\text{CH(OH)R}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH(OR}_8)_2$, $-\text{NHCOOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH=CH-R}_{10}$, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$ и $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



указанные значения, $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_3\text{H}$,

$-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения,
 $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}=\text{NOH}$,
 $-\text{CH}=\text{NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COR}_9$ и
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$,
 $-\text{CH}(\text{OR}_8)_2$ и $-\text{NHCOOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения,
 $-\text{CH}=\text{CH-R}_{10}$, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCONR}_6\text{R}_7$,
 $-\text{CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$ и $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан,

A-алкилен с 1-6 атомами углерода, A-CONH-алкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, A-CONH-алкенилен с 2-6 атомами углерода в алкениленовой части, A-CONH-алкинилен с 2-6 атомами углерода в алкиниленовой части, A-NH-CO-алкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, A-NH-CO-алкенилен с 1-6 атомами углерода в алкениленовой части, A-NH-CO-алкинилен с 1-6 атомами углерода в алкиниленовой части, A-алкинилен с 1-6 атомами углерода или A-алкенилен с 1-6 атомами углерода, причем A представляет собой связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу и незамещенное или одно- или многократно замещенное радикалами, выбранными из группы, включающей алкил с 1-4 атомами углерода, галоген, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, кеталь, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{COR}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{-R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, и остаток формул



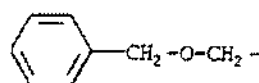
R_3 - циклоалкил с 3-7 атомами углерода, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$ и OCOR_8 , где R_8 имеет вышеуказанные значения, или фенил, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей $-\text{OH}$, галоген, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, алкил с 1-4 атомами углерода, причем R_{11} имеет указанные выше в п. 1 значения, и незамещенные или однократно или многократно

почтительно $-\text{CH}_3$ -, $-\text{NH}_2$ -, $-\text{COOH}$ -, $-\text{SO}_3\text{H}$ -, $-\text{COOR}_8$ и

$-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CN}$,

$-\text{OCH}_2\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, норборнан, норборнен, дициклоалкилметил с 3-6 атомами углерода в каждой цикло-алкильной части, предпочтительно дициклопропилметил, адамантан или норадамантан, или $-\text{CH}=\text{CH}$ -фенил, причем фенильное кольцо одно- или многократно замещено метоксигруппой, гидроксилом или галогеном, [3,3,0]-бициклооктан, или связанный через атом углерода пиперидин или фуран,

R_4 - водород, метил или бензил, причем бензил незамещен или замещен 1-3 метоксигруппами, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2$ -, остаток формулы



привалоилоксиметил или $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$,

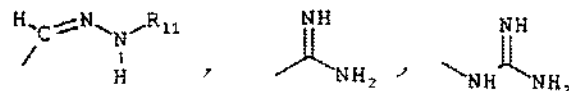
при этом R_1 не может иметь то же самое значение, что и R_2 ,

смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

2 Производные ксантина общей формулы (I) по п. 1, в которой

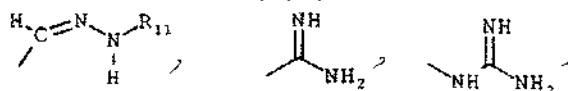
R_1 - метил, этил, н-бутил, аллил, причем особенно предпочтительным является н-пропил,

R_2 - этил, алкил с 2 атомами углерода или неразветвленный алкил с 3 атомами углерода, замещенный остатками, выбранными из группы, включающей $-\text{CN}$, $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные в п. 1 значения, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет указанные в п. 1 значения, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{H}$, где R_6 имеет вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SR}_5$ и $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет указанные в п. 1 значения, $-\text{OCH}_2\text{-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $=\text{NOH}$, $=\text{NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COR}_9$ и $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_9$, где R_9 имеет указанные выше в п. 1 значения, $-\text{CH}=\text{CH-R}_{10}$, где R_{10} имеет указанные выше в п. 1 значения, OCONR_6H , где R_6 имеет вышеуказанные значения, остатки формул



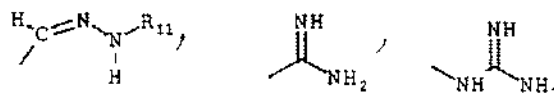
(предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан,

бензил, фенэтил или фенилпропил, замещенные остатком из группы, включающей алкил с 1-3 атомами углерода, -CN, -CH₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -NO₂, -OH, -OR₈ и -NHCOOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -NHCONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, галоген, -OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈ и -CH₂OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -SO₂R₅, где R₅ имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OH, -CH₂CONHSO₂R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -CONHSO₂R₈ и -OCH₂CH₂OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -COOH, -COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CF₃, циклопропил, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -CH₂OH, -CH₂OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, CH=NOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, -CH(OR₈)₂ и -NHCOOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R₁₀ имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R₁₁ имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно (предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксолан или 1,3-диоксан, а если OR₈, предпочтительно означает OCH₃, то фенил может быть также замещен трехкратно, циклоалкилалкилен с 3, 4, 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части и 2-3 атомами углерода в алкиленовой части, причем циклоалкил незамещен или однократно замещен радикалом, выбранным из группы, включающей -CN, -CH₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, =O, -OH, -OR₈ и -NHCOOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -NR₆R₇ и -NHCONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, галоген, -OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -OCH₃COOH, -OCH₂COOR₈ и -CH₂OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -SO₂R₅, где R₅ имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OR₈ и COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения,

-COOH, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -CH₂OH, -CH₂OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, -CH=NOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈ и -CONHSO₂R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R₁₀ имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, остатки формул



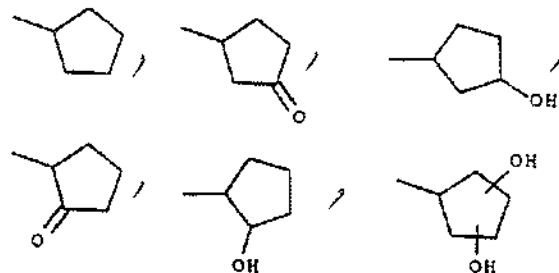
причем R₁₁ имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно (предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан, радикал формул A-CH₂-, A-CH₂-CH₂- или A-CH₂-CH₂-CH₂-, A-CO-NH-CH₂-, A-CO-NH-CH₂-CH₂- или A-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, причем A означает связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу, и незамещено или однократно или многократно замещено алкилом с 1-4 атомами углерода, группами =O, OH, COR₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, NH₂, SO₂-R₈, COOR₈ и OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, при этом радикалы R₃ и R₄ имеют указанные в п. 1 значения, смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

3 Производные ксантина общей формулы (I) по п. 1, в которой

R₁ - пропил,

R₂ имеет указанные в п. 1 значения,

R₃ означает один из следующих остатков



а R₄ означает водород,

смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

4 Производные ксантина общей формулы (I) по одному из пп. 1-3, в которой R₂ представляет со-

бой неразветвленный алкил с 2 или 3 атомами углерода, замещенный гидроксильной группой, группами -CN, -COOH, -COOR₈, где R₈ имеет указанные в п. 1 значения, в частности группами -COOCH₃ или -COOC₂H₅, -OCOCH₃, -OCOC₂H₅, -CONR₆R₇ или -NR₆R₇, в которых R₆ и R₇ имеют указанные в п. 1 значения, =NOH, или связанным через атом углерода 5- или 6-членным азотсодержащим, в случае необходимости описанным выше гетероциклом, смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

5 Производные ксантина общей формулы (I) по одному из пп. 1-4, в которой R₂ означает A-алкилен, A-CONH-алкилен или A-NH-CO-алкилен, где алкилен имеет 1-3 атома углерода, причем A означает связанный через атом углерода или азота 5- или 6-членный гетероцикл, в качестве гетероатомов содержащий азот, кислород или серу и незамещенный или однократно или многократно, предпочтительно однократно, замещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, галогеном, группами -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, =O, -CH₂NR₆R₇, -CONR₆R₇ или -NR₆R₇, в которых R₆ и R₇ имеют указанные в п. 1 значения, кеталем, группами -COOH, -SO₃H, -OR₈, -COOR₈ или -SO₂-R₈, в которых R₈ имеет указанные в п. 1 значения, -COR₉, где R₉ имеет указанные в п. 1 значения, или группой

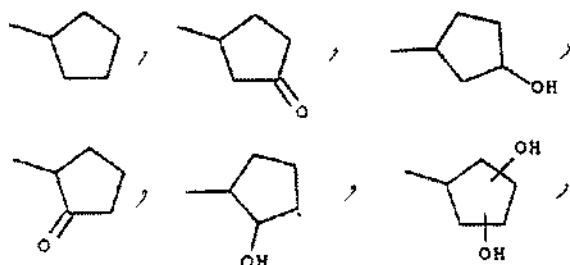


смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

6 Производные ксантина общей формулы (I) по одному из пп. 1-5, в которой

R₂ - CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCOCH₃, (CH₂)₃OCOCH₃, (CH₂)₃OCH₃, CH₂CH₂COCH₃, CH₂CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂COOCH₃, CH₂CH₂CONH₂, (CH₂)₃CONH₂, CH₂CH=NOH, (CH₂)₃CN, -CH₂CH₂SCH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OCOCH₃,

A-(CH₂)₂ или A-(CH₂)₃, где A представляет собой связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу, R₃ - один из следующих остатков

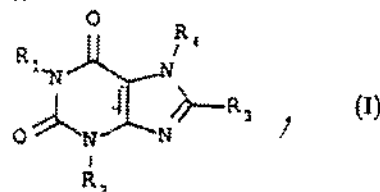


смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли

7 Производные ксантина общей формулы (I) по одному из предыдущих пунктов, в которой остаток R₃ означает незамещенный циклопентил

8 Фармацевтическая композиция с антагонистической в отношении аденозина активностью, содержащая по меньшей мере один фармацевтиче-

ски приемлемый носитель и по меньшей мере одно активное вещество, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы (I)



где

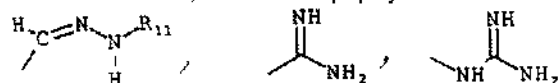
R₁ - водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода,

R₂ - водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами или алкинил с 2-8 атомами углерода, замещенные группами -SO₂R₅, -S-R₅, где R₅ означает алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный группами OH, NR₆R₇, в которой R₆ означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3-6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1-10 атомами углерода, предпочтительно алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксильной группой, замещенным или незамещенным фенилом, замещенной или незамещенной амино-группой или алкокси-группой с 1-8, предпочтительно 1-4, атомами углерода, или группу -(CH₂)_m-NHCOOR₈, в которой m - целое число 1, 2, 3 или 4, а R₈ - водород, алкил с 1-4 атомами углерода, алкенил или алкинил с 2-4 атомами углерода, или бензил или фенил, незамещенные или однократно или многократно замещенные группой OCH₃, а R₇ означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3-6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1-10 атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксильной группой, незамещенным или замещенным фенилом, незамещенной или замещенной амино-группой, или алкоксигруппой с 1-8 атомами углерода, или группу -(CH₂)_m-NHCOOR₈, в которой m и R₈ имеют вышеуказанные значения, или R₆ и R₇ вместе с атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное пяти- или шестичленное кольцо, которое в качестве гетероатомов может содержать азот, кислород или серу, причем гетероцикл может быть замещенным неразветвленным или разветвленным алкилом с 1-4 атомами углерода, или может включать один остаток из группы, включающей кислород, кеталь, группы -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NH-алкил, где алкил имеет 1-4 атома углерода, -(CH₂)_n-N-(алкил)₂, где каждый алкил имеет 1-8 атомов углерода, -(CH₂)_n-NHCOOR₈, в которых n означает число 2, 3, 4, а R₈ имеет вышеуказанные значения, галоген, группу -CN, -NO₂, NH₂, -OH, -COOH, -SO₃H, -CH₂NR₆R₇ или -CONR₆R₇, в которых R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OR₈, -COOR₈ или -SO₂-R₈, в которых R₈ имеет вышеуказанные значения, или R₅ означает группу NH₂, или OCOR₈ или

NHCOR_8 , в которых R_8 имеет вышеуказанные значения,

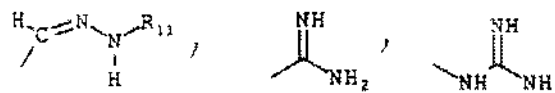
или

R_2 означает алкил с 1-8 атомами углерода или алкенил или алкинил с 2-8 атомами углерода, замещенные группами $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, по меньшей мере одной гидроксильной группой, группой $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой NR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONH}$ -фенилом, группой $-\text{OCH}_2\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-COR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, группами $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ или $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-\text{COR}_9$ или $-\text{CH}(\text{OR}_9)\text{R}_9$, в которых R_9 означает алкил с 1-4 атомами углерода, алкенил или алкинил с 2-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный бензил, или циклоалкил с 3-6 атомами углерода, группой $-\text{CH}(\text{OR}_8)_2$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-\text{CH}=\text{CH-R}_{10}$, где R_{10} означает группы $-\text{COOR}_8$ или $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, в которых R_8 имеет вышеуказанные значения, группы $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ или $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, в которых R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, водород, алкил с 1-3 атомами углерода, или незамещенный или замещенный фенил, группой OCONR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатками формул



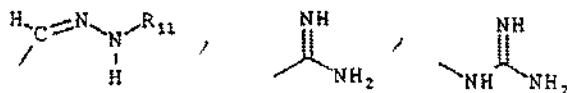
причем R_{11} означает водород, метил, или незамещенный или замещенный фенил, или незамещенными или однократно или многократно замещенными метилом 1,3-диоксоланом или 1,3-диоксаном, фенилалкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, фенилалкенилен с 2-6 атомами углерода в алкениленовой части или фенилалкинилен с 2-8 атомами углерода в алкиниленовой части, причем фенильное кольцо незамещено или непосредственно, или через алкилен с 1-4 атомами углерода одно- или многократно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из группы, включающей алкил с 1-3 атомами углерода, $-\text{ON}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения,

значения, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{NH-SO}_2\text{-R}_8$, где R_8 и $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCHOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CF}_3$, циклопропил, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COR}_9$ и $-\text{CH}(\text{OR}_9)\text{R}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}(\text{OR}_8)_2$, $-\text{NHCOOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}=\text{CH-R}_{10}$, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{O-CONR}_6\text{R}_7$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан, циклоалкилалкилен с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, циклоалкилалкенилен с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 2-6 атомами углерода в алкениленовой части, циклоалкилалкинилен с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части и 2-6 атомами углерода в алкиниленовой части, причем циклоалкил или непосредственно, или через алкилен с 1-4 атомами углерода одно- или многократно замещен остатками, выбранными из группы, включающей $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

-OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют указанные значения,
 -OCH₂CH₂OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -COOH, -COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -CH₂OH, -CH₂OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, -CH=NOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, -CONHSO₂R₈, -CH(OR₈)₂ и -NHCOOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R₁₀ имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R₁₁ имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан,

A-алкилен с 1-6 атомами углерода, A-CONH-алкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, A-CONH-алкенилен с 2-6 атомами углерода в алкениленовой части, A-CONH-алкинилен с 2-6 атомами углерода в алкиниленовой части, A-NH-CO-алкилен с 1-6 атомами углерода в алкиленовой части, A-NH-CO-алкенилен с 1-6 атомами углерода в алкениленовой части, A-NH-CO-алкинилен с 1-6 атомами углерода в алкиниленовой части, A-алкинилен с 1-6 атомами углерода или A-алкинилен с 1-6 атомами углерода, причем A представляет собой связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу и незамещенное или одно- или многократно замещенное радикалами, выбранными из группы, включающей

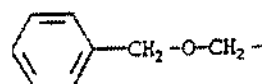
алкил с 1-4 атомами углерода, галоген, -OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, -OH, =O, кеталь, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют указанные значения, -COR₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, -SO₂-R₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, и остаток формулы



R₃ - циклоалкил с 3-7 атомами углерода, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей =O, -OH, -OR₈ и OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, или фенил, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, -OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, алкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительно -CH₃-, -NH₂-, -COOH, -SO₃H, -COOR₈ и -OCH₂COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, -CN,

-OCH₂CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, норборнан, норборнен, дициклоалкилметил с 3-6 атомами углерода в каждой циклоалкильной части, предпочтительно дициклопропилметил, адамантан или норадамантан, или -CH=CH-фенил, причем фенильное кольцо одно- или многократно замещено метоксигруппой, гидроксильной или галогеном, [3,3,0]-бициклооктан, или связанный через атом углерода пиперидин или фуран,

R₄ - водород, метил или бензил, причем бензил незамещен или замещен 1-3 метоксигруппами, CH₃-O-CH₂-, CH₃-S-CH₂-, остаток формулы

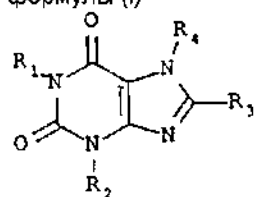


привалоилоксиметил или -CH₂-CH=CH₂,

при этом R₁ не может иметь то же самое значение, что и R₂,

смесь их изомеров или отдельные изомеры или их фармакологически переносимую соль в эффективном количестве

Изобретение относится к новым химическим веществам с ценными биологическими свойствами, в частности к производным ксантина общей формулы (I)



(I)

где R₁ - водород, алкил с 1 - 6 атомами угле-

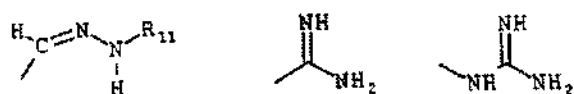
рода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода, алкинил с 3 - 6 атомами углерода,

R₂ - водород, алкил с 1 - 8 атомами углерода, алкенил с 2 - 8 атомами или алкинил с 2 - 8 атомами углерода, замещенные группами -SO₂R₅-, -SR₅-, где R₅ означает алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный группами OH, NR₆R₇, в которой R₆ означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1 - 10 атомами углерода, предпочтительно алкил с 1 - 4

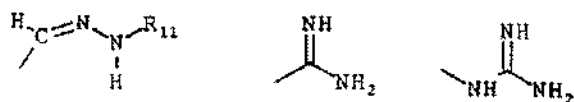
атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксильной, замещенным или незамещенным фенилом, замещенной или незамещенной амино-группой или алкокси-группой с 1 - 8, предпочтительно 1 - 4, атомами углерода, или группу $-(CH_2)_m-NHCOOR_8$, в которой m - целое число 1, 2, 3 или 4, а R_8 - водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкенил или алкинил с 2 - 4 атомами углерода, или бензил или фенил, незамещенные или однократно или многократно замещенные группой OCH_3 , а R_7 означает водород, незамещенный или замещенный циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, неразветвленные или разветвленные алкил, алкенил или алкинил с 1 - 10 атомами углерода, незамещенные или замещенные гидроксильной, незамещенным или замещенным фенилом, незамещенной или замещенной амино-группой, или алкокси-группой с 1 - 8 атомами углерода, или группу $-(CH_2)_m-NHCOOR_8$, в которой m и R_8 имеют вышеуказанные значения, или R_6 и R_7 вместе с атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное пяти- или шестичленное кольцо, которое в качестве гетероатомов может содержать азот, кислород или серу, причем гетероцикл может быть замещенным неразветвленным или разветвленным алкилом с 1 - 4 атомами углерода, или может включать один остаток из группы, включающей кислород, кеталь, группы $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH$ -алкил, где алкил имеет 1 - 4 атома углерода, $-(CH_2)_n-NH$ -алкил, где каждый алкил имеет 1-8 атомов углерода, $-(CH_2)_n-NHCOOR_8$, в которых n означает число 2, 3, 4, а R_8 имеет вышеуказанные значения, галоген, группу $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-CH_2NR_6R_7$ или $-CONR_6R_7$, в которых R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-OR_8$, $-COOR_8$ или $-SO_2R_8$, в которых R_8 имеет вышеуказанные значения, или R_5 означает группу NH_2 , или $OCOR_8$ или $NHCOOR_8$, в которых R_8 имеет вышеуказанные значения, или

R_2 означает алкил с 1 - 8 атомами углерода или алкенил или алкинил с 2 - 8 атомами углерода, замещенные группами $-CH$, $-CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, по меньшей мере одной гидроксильной-группой, группой $-OR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой NR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-NHCOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-NHCONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галогеном, группой $-OCOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-NHCONH$ -фенилом, группой $-OCH_2CONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2CH_2CH_2O-COR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-OCH_2CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, группами $-SO_2CH_2CH_2OH$, $-CONHSO_2R_8$, $-CH_2CONHSO_2R_8$ или $-OCH_2CH_2OR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-COOH$, $-COOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-CONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группами $-CHO$, $-SR_8$, $-SOR_8$ или $-SO_2R_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-SO_3H$, $-SO_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, группой $-OCH_2-$

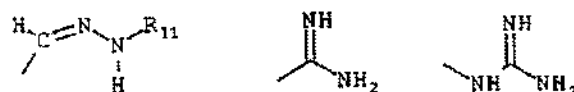
CH_2OCOR_8 , где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-CH=NOH$, $-CH=NOOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группами $-COR_9$ или $-CH(OH)R_9$, в которых R_9 означает алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкенил или алкинил с 2 - 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный бензил, или циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, группой $-CH(OR_8)_2$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, группой $-CH=CH-R_{10}$, где R_{10} означает группы $-COOR_8$ или $-CH_2OR_8$, в которых R_8 имеет вышеуказанные значения, группы $-CONR_6R_7$ или $-CH_2NR_6R_7$, в которых R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода, или незамещенный или замещенный фенил, группой $OCOR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатками формул



причем R_{11} - водород, метил, или незамещенный или замещенный фенил, или незамещенными или однократно или многократно замещенными метилом 1,3-диоксоланом или 1,3-диоксаном, фенилалкилен с 1 - 6 атомами углерода в алкиленовой части, фенилалкенилен с 2 - 6 атомами углерода в алкениленовой части или фенилалкинилен с 2 - 6 атомами углерода в алкиниленовой части, причем фенильное кольцо незамещено или непосредственно, или через алкилен с 1 - 4 атомами углерода одно- или многократно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из группы, включающей алкил с 1 - 3 атомами углерода, $-CN$, $-CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-NO_2$, $-OH$, $-OR_8$, $-CH_2NH-SO_2R_8$, где R_8 и $-NHCOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-NHCONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-OCHOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR_8$ и $-CH_2OCOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-SO_2R_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения, $-OCH_2CONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-CONHSO_2R_8$ и $-OCH_2CH_2OR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-COOH$, $-COOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CF_3$, циклопропил, $-CONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-CH_2OH$, $-CH_2OR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CHO$, $-SR_8$, $-SOR_8$ и $-SO_2R_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-SO_3H$, $-SO_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-OCH_2CH_2OCOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CH=NOH$, $-CH=NOOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-COR_9$ и $-CH(OH)R_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-CH(OR_8)_2$, $-NHCOOR_8$ и $-CH_2CONHSO_2R_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CH=CH-R_{10}$, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, $-OCOR_6R_7$, $-CH_2O-COR_6R_7$ и $-CH_2CH_2O-COR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан, циклоалкилалкилен с 3 - 7 атомами углерода в циклоалкильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкиленовой части, циклоалкилалкенилен с 3 - 7 атомами углерода циклоалкильной части и 2 - 6 атомами углерода в алкениленовой части, циклоалкилалкинилен с 3 - 7 атомами углерода в циклоалкильной части и 2 - 6 атомами углерода алкиниленовой части, причем циклоалкил или непосредственно, или через алкилен с 1 - 4 атомами углерода одно- или многократно замещен остатками, выбранными из группы, включающей $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{NHCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{NHCONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, $-\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$ и $-\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, где R_5 имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CHO}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{SOR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{COR}_9$ и $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{CH}(\text{OR}_8)_2$ и $-\text{NHCOOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CH}=\text{CH-R}_{10}$, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, $-\text{OCONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$ и $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



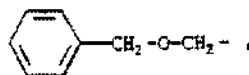
причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно замещенные метилом 1,3-диоксолан и 1,3-диоксан, А-алкилен с 1 - 6 атомами углерода, А-CONH-алкилен с 1 - 6 атомами углерода в алкиленовой части, А-CONH-алкенилен с 2 - 6 атомами углерода в алкениленовой части, А-CONH-алкинилен с 2 - 6 атомами углерода в алкиниленовой части, А-NH-CO-алкилен с 1 - 6 атомами углерода в алкиленовой части, А-NH-CO-алкенилен с 1 - 6 атомами углерода в алкениленовой части, А-NH-CO-алкинилен с 1 - 6 атомами углерода в алкиниленовой части, А-алкенилен с 1

- 6 атомами углерода или А-алкинилен с 1 - 6 атомами углерода, причем А представляет собой связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу и незамещенное или одно- или многократно замещенное радикалами, выбранными из группы, включающей алкил с 1 - 4 атомами углерода, галоген, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, кеталь, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют указанные значения, $-\text{COR}_9$, где R_9 имеет вышеуказанные значения, $-\text{SO}_2\text{-R}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, и остаток формулы



R_3 - циклоалкил с 3 - 7 атомами углерода, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$ и OCOR_8 , где R_8 имеет вышеуказанные значения, или фенил, незамещенный или замещенный радикалами, выбранными из группы, включающей $-\text{OH}$, галоген, $-\text{OR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, алкил с 1 - 4 атомами углерода, предпочтительно $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOR}_8$ и $-\text{OCH}_2\text{COOR}_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, норборнан, норборнен, дициклоалкилметил с 3 - 6 атомами углерода в каждой циклоалкильной части, предпочтительно дициклопропилметил, адамантан или нордамантан, или $-\text{CH}=\text{CH}$ -фенил, причем фенильное кольцо одно- или многократно замещено метоксигруппой, гидроксильной или галогеном, [3,3,0]-бициклооктан, или связанный через атом углерода пиперидин или фуран,

R_4 - водород, метил или бензил, причем бензил незамещен или замещен 1 - 3 метоксигруппами, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2$, остаток формулы



привалоилоксиметил или $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, при этом R_1 не может иметь то же самое значение, что и R_2 , смеси их изомеров или отдельным изомерам и их фармакологически переносимым солям

Производные ксантина вышеприведенной формулы (I), смесь их изомеров или отдельные изомеры и их фармакологически переносимые соли проявляют антагонистические в отношении аденозина свойства

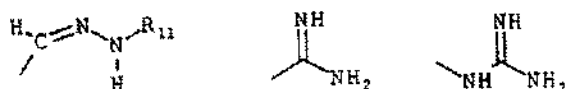
Поэтому дальнейшим объектом изобретения является фармацевтическая композиция с антагонистической в отношении аденозина активностью на основе производных ксантина, содержащая по меньшей мере один фармацевтически переноси-

мый носитель, по меньшей мере одно производное ксантина вышеуказанной формулы (I), смесь его изомеров, его отдельный изомер или его фармакологически переносимую соль в эффективном количестве

Предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, где

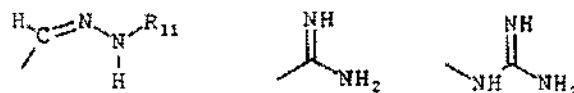
R_1 - метил, этил, н-бутил, аллил, причем особенно предпочтительным является н-пропил,

R_2 - этил, алкил с 2 атомами углерода или неразветвленный алкил с 3 атомами углерода, замещенный остатками, выбранными из группы, включающей -CN, $CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OH, -OR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -NHCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -NHCONR₆H, где R_6 имеет вышеуказанные значения, галоген, -OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SR₅ и -SO₂R₅, где R_5 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OH, OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, CONHSO₂R₈, -CH₂CONHSO₂R₈ и -OCH₂CH₂OR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COOH, -COOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈ и -SO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, =NOH, =NOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R_9 имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, OCONR₆H, где R_6 имеет вышеуказанные значения, остатки формул

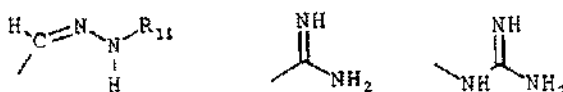


причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно (предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксопан и 1,3-диоксан, бензил, фенэтил или фенилпропил, замещенные остатком из группы, включающей алкил с 1 - 3 атомами углерода, -CN, -CH₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -NO₂, -OH, -OR₈ и -NHCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -NHCONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, -OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈ и -CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₂R₅, где R_5 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OH, -CH₂CONHSO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -CONHSO₂R₈ и -OCH₂CH₂OR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COOH, -COOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CF₃, циклопропил, -CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -CH₂OH, -CH₂OR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, -CH=NOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R_9 имеет вышеуказанные значения, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈ и -CONHSO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул

занные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, CH=NOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R_9 имеет вышеуказанные значения, -CH(OR₈)₂ и -NHCOOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул

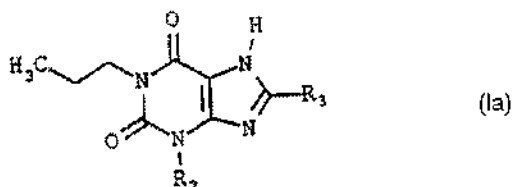


причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно (предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксопан или 1,3-диоксан, а если OR₈ предпочтительно означает OCH₃, то фенил может быть также замещен трехкратно, циклоалкилалкилен с 3, 4, 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части и 2 - 3 атомами углерода в алкильной части, причем циклоалкил незамещен или однократно замещен радикалом, выбранным из группы, включающей -CN, -CH₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, =O, -OH, -OR₈ и -NHCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -NR₆R₇ и -NHCONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, галоген, -OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈ и -CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₂R₅, где R_5 имеет вышеуказанные значения, -OCH₂-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂CH₂OR₈ и COOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COOH, -CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -CH₂OH, -CH₂OR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CHO, -SR₈, -SOR₈ и -SO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, -OCH₂-CH₂OCOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=NOH, -CH=NOR₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -COR₉ и -CH(OH)R₉, где R_9 имеет вышеуказанные значения, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈ и -CONHSO₂R₈, где R_8 имеет вышеуказанные значения, -CH=CH-R₁₀, где R_{10} имеет вышеуказанные значения, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇ и -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, остатки формул



причем R_{11} имеет вышеуказанные значения, и незамещенные или однократно или многократно (предпочтительно однократно) замещенные метилом 1,3-диоксопан и 1,3-диоксан, радикал формул A-CH₂-, A-CH₂-CH₂- или A-CH₂-CH₂-CH₂-, A-CO-NH-

CH₂-, A-CO-NH-CH₂-CH₂- или A-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, причем А означает связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу, и незамещено или однократно или многократно замещено алкилом с 1 - 4 атомами углерода, группами =O, OH, COR₉, где R₉ имеет вышеуказанные значения, NH₂, SO₂-R₈, COOR₈ и OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, CONR₆R₇, где R₈ и R₇ имеют вышеуказанные значения, при этом радикалы R₃ - R₁₁ имеют вышеуказанные значения, в случае необходимости в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров или их смесей, а также в случае необходимости их фармакологически переносимых солей. Особенно предпочтительными радикалами R₃ является циклопентил, причем циклопентил незамещен или замещен группой =O, или одно- или двукратно группами -OH, -OR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, в частности -OCH₃ или -OCOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, в частности группой OCOCH₃, особенно предпочтительными эти радикалы с R₁ = n-пропил и R₄ = водород представляют собой соединения общей формулы (Ia)

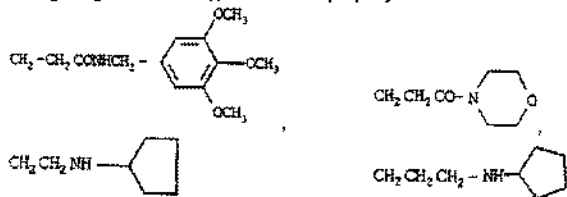


где R_2 - имеет вышеуказанные значения

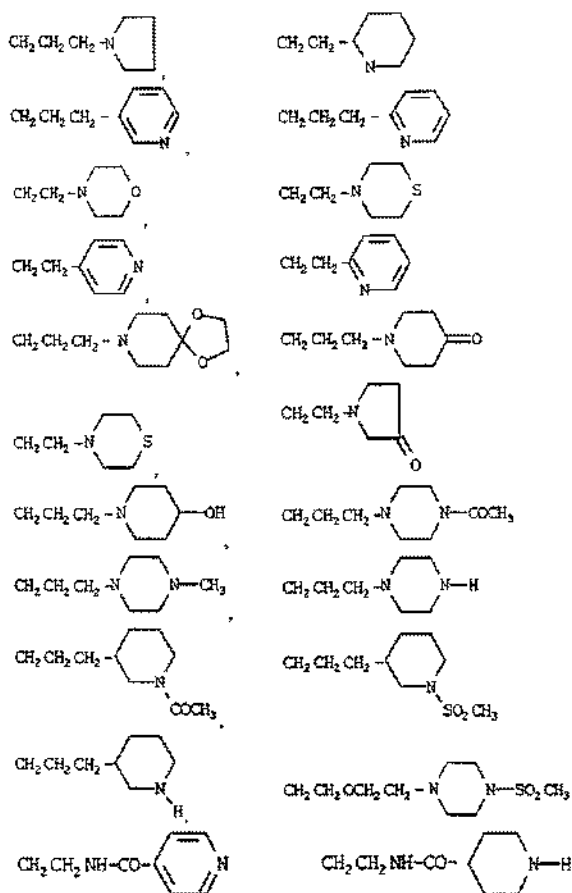
Предпочтительными соединениями являются соединения общих формул (I) и (Ia).

где R₂ - линейный алкил с 2 - 5 атомами углерода, замещенный остатками, выбранными из группы, включающей -CN, -OH, SO₂-R₅, где R₅ имеет вышеуказанные значения, -O-алкил с 1 - 4 атомами углерода, -COOH, -COOR₈, где R₈ имеет вышеуказанные значения, в частности -COOCH₃ или -COOC₂H₅, -OCOCH₃, -OCOCC₂H₅, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, =NOH, -NR₆R₇ где R₆ и R₇ имеют вышеуказанные значения, или связанное через атом углерода 5- или 6-членный азотсодержащий гетероцикл

Особенно предпочтительными остатками R_2 общих формул (I) и (Ia) являются $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2OSCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OSCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OSOCCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OSOCCH_3$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONHCH_3$, остатки формул

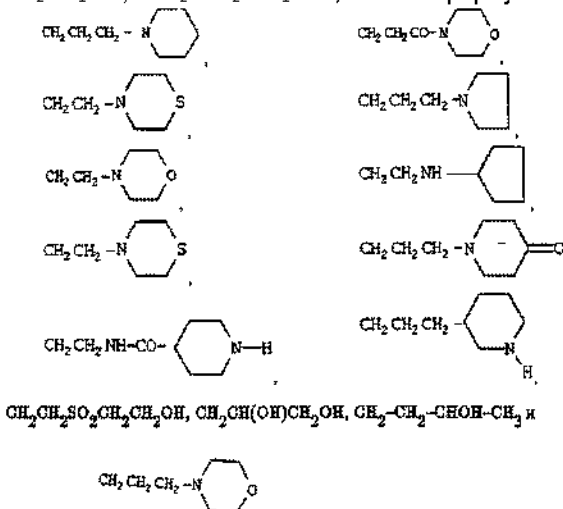


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, остатки форм-
 мул

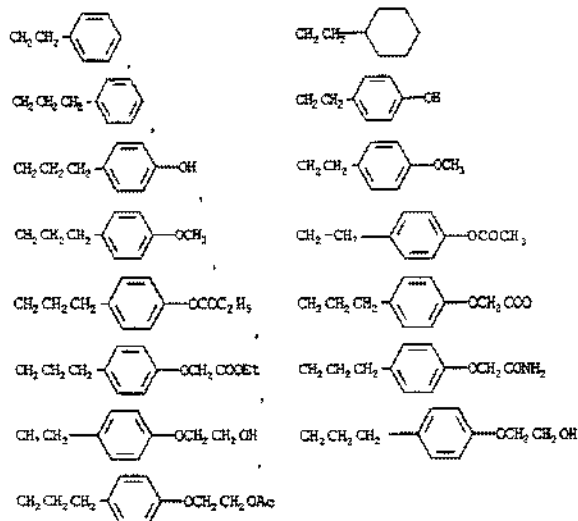


в случае необходимости в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и смесей, а также в случае необходимости в виде их фармакологически переносимых солей

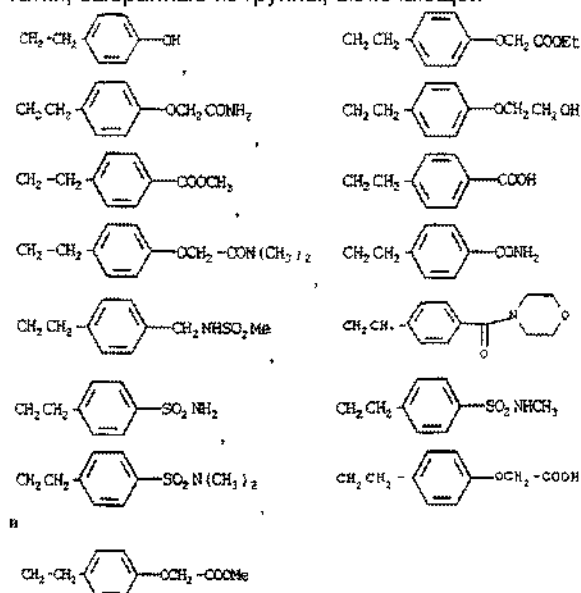
Особенно хорошо водорастворимыми соединениями общих формул (I) или (Ia) являются такие соединения, где R₂ означает остаток, выбранный из группы, включающей -CH₂-CH₂COOH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, остаток формул



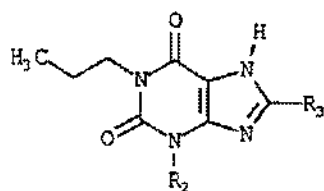
Благодаря их фармакологическим свойствам предпочтительно используют соединения общей формулы (1а), хотя они не являются хорошо водорастворимыми, где R_2 включает остаток, выбранный из группы, включающей



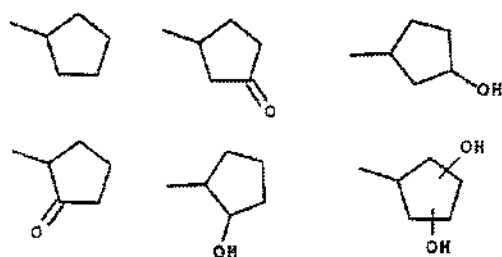
Особенно предпочтительными являются остатки, выбранные из группы, включающей



Кроме того, особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia)

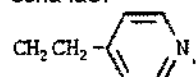


где R₃ - радикал формулы

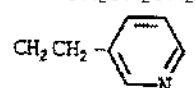
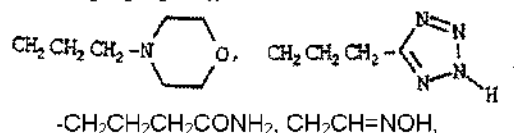


предпочтительно циклопентил, и

R₂ - -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OC(=O)CH₃, (CH₂)₃OC(=O)CH₃, (CH₂)₃OCH₃, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂COOCH₃, -CH₂CH₂CONH₂, (CH₂)₃CONH₂, CH₂CH=NOH, (CH₂)₃CN, -CH₂CH₂SCH₂CH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OC(=O)CH₃, A-(CH₂)₂ или A-(CH₂)₃, где A представляет собой связанное через атом углерода или азота 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатомов азот, кислород или серу, в частности пиридин, морфолин, тиоморфолин, пиперидин, тетразол, причем особенно предпочтительно R₂ означает



-CH₂CH₂SCH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OCH₃,



Особенно предпочтительными являются следующие производные ксантина

1-пропил-3-(2-пиридин-4-ил)этил-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(2-(2-оксиэтил)-тиоэтил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(2-(2-оксиэтил)-сульфонилэтил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(2-оксиэтил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(3-метоксипропил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(3-морфолин-1-ил-пропил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(3-тетразол-5-ил-пропил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(3-аминокарбонил)пропил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(оксииминоэтил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион
1-пропил-3-(3-пиридин-3-ил-пропил)-8-циклопентил-7Н-пурин-2,6-дион

Под алкильными группами (если они являются компонентами других радикалов) подразумевают неразветвленные и разветвленные алкильные группы с 1 - 10 атомами углерода, предпочтительно с 1 - 4 атомами углерода, например, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изо-пентил, гексил, гептил и октил

В качестве алкенильных групп следует называть неразветвленные или разветвленные алкенильные группы с 2 - 10 атомами углерода, предпочтительно с 2 - 3 атомами углерода, если они имеют по меньшей мере одну двойную связь, а также вышеупомянутые алкильные группы, если они имеют по меньшей мере одну двойную связь,

как, например, винил (если не образуются неустойчивые знамены или простые энолэфиры), пропенил, изо-пропенил, бутенил, пентенил и гексенил

Под алкинильными группами подразумевают алкинильные группы с 2 - 10 атомами углерода, если они имеют по меньшей мере одну тройную связь, как, например, этинил, пропаргил, бугинил, пентинил и гексинил

В качестве циклоалкильных радикалов с 3 - 6 атомами углерода имеются, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, незамещенные или замещенные линейным или разветвленным алкилом с 1 - 4 атомами углерода, гидроксиллом, и/или галогеном или описанными выше группами В качестве галогена обычно имеется фтор, хлор, бром или йод

В качестве примеров для циклических радикалов общей формулы NR_6R_7 следует назвать пиррол, пирропин, пирропидин, 2-метилпирропидин, 3-метилпирропидин, пиперидин, пиперазин, N-метилпиперазин, N-этилпиперазин, N-(н-пропил)-пиперазин, N-бензилпиперазин, морфолин, тиоморфолин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, причем упомянутые гетероциклы незамещены или замещены алкилом с 1 - 4 атомами углерода, предпочтительно метилом, или имеют один остаток из группы, включающей $-(CH_2)_n-NH_2$, кеталь, $-(CH_2)_nNH$ -алкил, где алкил имеет 1 - 4 атома углерода, $-(CH_2)_n-N(алкил)_2$, где каждая алкильная группа имеет 1 - 8 атомов углерода, $=O$, $-(CH_2)_n-NHCOOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, а n означает 2, 3, 4, галоген, $-OR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения, $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR_8$, где R_8 имеет вышеуказанные значения, $-CONR_6R_7$, где R_6 и R_7 имеют вышеуказанные значения

В качестве примеров связанных у атома углерода 5- или 6-членных гетероциклических колец, которые в качестве гетероатомов содержат азот, кислород или серу, следует назвать тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 2-оксиметилфуран, тетрагидрофуранон, α -бутилпролактон, α -пиран, γ -пиран, тетрагидропиран, пиррол, пирропин, пирропидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, причем гетероцикл, как это упомянуто, может быть замещенным указанными выше заместителями

"=O" означает связанный через двойную связь атом кислорода

Производные ксантина с высоким сродством к аденозину A_1 способствуют невронтрансмиссии в мозге и их можно рассматривать, например, как функциональные средства, возбуждающие холин

Такие вещества играют важную роль для терапии симптомов дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, как, например, старческого слабоумия и болезни Альцгеймера

Высокое сродство к рецепторам позволяет использовать небольшие дозы активных веществ, так что вряд ли возникает побочных действий, которые не вызываются блокировкой рецепторов

аденозина Кроме того, описанные антагонисты аденозина можно использовать не только в качестве психотропных средств в геронтологии и ноотропических средств, но и для лечения заболеваний сердца, нарушений кровообращения и заболеваний дыхательных путей, в частности бронхиальной астмы Кроме того, ксантины общей формулы (I) проявляют диуретические свойства, вследствие чего они пригодны для лечения заболеваний почек и, из-за диуреза, для терапии повышенного кровяного давления

Дальнейшими возможными показаниями являются дегенеративные заболевания, такие, как, например, органический мозговой синдром, Паркинсонизм, депрессии, травматические повреждения центральной нервной системы, неврологическое расстройство после приступа стенокардии, угнетение дыхания (интоксикация, состояние после операции) относящаяся к раннему детскому возрасту мозговая травма, дислексия и гиперактивность Соединения общей формулы (I), где R_3 содержит незамещенный или замещенный фенилвиниллен, возможно пригодны для терапии Паркинсонизма

Кистозный фиброз, также известный под названием муковисцидоза, является наследственным нарушением обмена веществ, вызванным генетическим дефектом определенной хромосомы Заболевают только гомозиготные носители признака Генетический дефект приводит к дисфункции экзокринных желез Из-за повышенного производства секрета слизистых желез в бронхах и его повышенной вязкости могут возникать серьезные осложнения в области дыхательных путей Первые опыты показали, что антагонисты A_1 повышают выделение хлоридных ионов, например, клеток CF PAC, причем CF стоит за кистозный фиброз, а PAC - за pancreas adenocarcinoma (карцинома поджелудочной железы) Эти клетки относятся к клеточной линии карциномы поджелудочной железы, выделяемой из пациентов, больных кистозным фиброзом В опыте действие можно было блокировать агонистами, как, например, 2-хлораденозином Повышение выделения наблюдалось только в клетках из заболевших пациентов и клетках, имеющих соответствующий генетический дефект

Исходя из этих результатов можно ожидать, что в пациентах, больных кистозным фиброзом (муковисцидозом), предлагаемые соединения регулируют нарушенное содержание электролитов в клетках, благодаря чему смягчаются симптомы болезни

Антагонисты аденозина можно использовать для лечения заболеваний легких, в частности астмы, аллергических заболеваний легких и хронических закупорочных заболеваний легких Ожидается, что благодаря высокой активности предлагаемых соединений их можно также использовать для лечения заболеваний легких путем ингаляции

Особый интерес представляет собой и комбинация предлагаемых соединений общей формулы (I), в частности специально упомянутых соединений, с хинолиномиметрически действующими веществами, например, 3-(пропилилокси)-1-

азабицикло[2,2,2]-октан (Val 801) для лечения дегенеративных старческих заболеваний

Данные K_i по связыванию с рецептором в нмоль/л определяют аналогично Ensinger и др., "Cloning and functional characterisation of human A_1 adenosine Receptor - Biochemical and Biophysical Communications", том 187, №2, стр 919 - 926, 1992г) Результаты приведены в нижеследующей таблице 1

Действие на вызванное агонистом аденозина торможение локомоторной активности у мыши антагонизм в отношении аденозина

Подкожная дача агониста аденозина в течение часа после аппликации вызывает у мышей локомоторное торможение. Определяют влияние исследуемых соединений на гипокинез

При осуществлении опыта измеряют количество перемещений мышей мимо установленных в пригодных камерах фотоячеек. Считывание начинается непосредственно после дачи вещества, и его осуществляют при помощи компьютера. Измерение проводят лишь в течение часа после аппликации, поскольку действие агониста аденозина имеется лишь в течение этого периода. Получают ED_{50} в мг/кг (см таблицу 1)

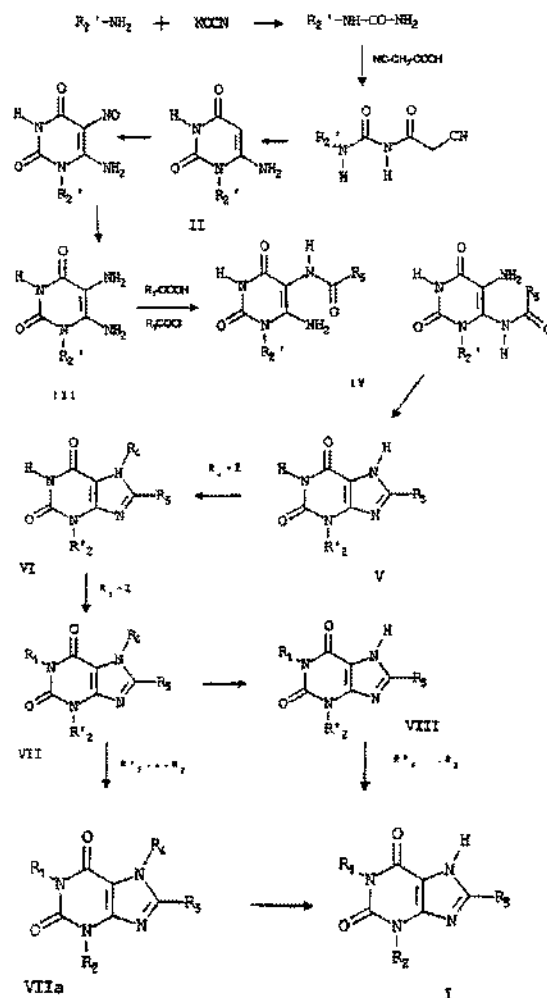
В то время как одной группе мышей дают и агонист аденозина, и исследуемое соединение, другой группе животных дают плацебо (раствор тилоза и хлорида натрия), третьей - агонист аденозина и раствор тилоза, а четвертой - самую высокую дозу исследуемого соединения и раствор хлорида натрия. Отдельных животных всех групп одновременно исследуют в отдельных камерах

Таблица I

Соединение примера №. (см. таблицу 2)	значение K_i (нмоль/л)	ED_{50} (мг/кг)
01	7,5	3,0
04	8,0	0,6
05	46,7	0,6
06	66,8	0,6
07	2,7	
08	3,5	10,0
10	3,1	10,0
11	4,0	0,6
14	36,4	2,5
15	6,4	0,6
17	3,8	0,6
19	11,5	0,6
24	1,7	
28	29,3	
31	9,1	10,0
47	2,1	2,5
52	5,0	0,6
59	2,0	0,6
60	3,8	0,6
68	32,6	2,5
70	6,2	0,6

Предлагаемые соединения можно получать известным методом (см., например, схемы I, II и III). Синтез ксантинов специалисту хорошо известен, однако, ниже подробно поясняется на примере важных соединений

Реакционная схема I



Характеристическим признаком показанного на схеме I синтеза является то, что R_2' введен уже на стадии (III) диаминопропанола. Остаток R_2' является функциональным остатком, выбранным из группы значений остатка R_2 с той оговоркой, что остаток R_2' не должен мешать синтезу ксантина и до или после отщепления защитной группы R_4 (предпочтительно бензила) (общая формула VIII) можно перевести в желаемый остаток R_2 общей формулы (I). Предпочтительным радикалом R_2' является, например, метоксибензил. Путем ацилирования аминогруппы и последующей циклизации до ксантина вводят остаток R_1 . Для целенаправленного алкилирования в положении 1 необходима защита группы в положении 7, например, бензильной группой. Алкилирование проводят путем взаимодействия с группой R_4Z , причем R_4 означает бензил или метил, а Z означает легко отщепляемую группу, как, например, галоген, метил или тозил. В случае, если в конечном соединении общей формулы (I) остаток R_4 означает метильную группу, то ксантин формулы (V) мети-

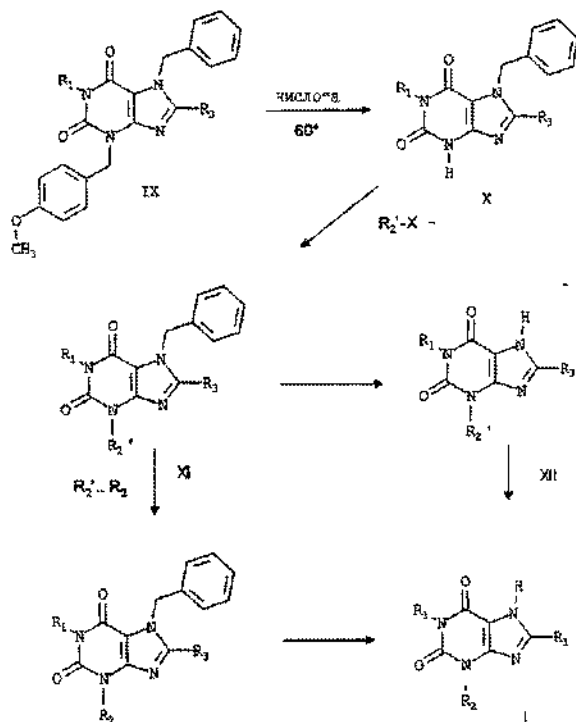
пируют на этой стадии

Затем защищенный ксантин формулы (VI) вводят остаток R_1 путем N-алкилирования. Путем отщепления защитной группы в положении 7 можно осуществлять перевод радикала R_4 в водород. Если R_2' еще не имеет желаемое значение R_2 в целевом соединении формулы (I), то на данной стадии радикал R_2' переводят в R_2 (формула (VIIa)), и в случае необходимости затем отщепляют защитную группу. Примеры для этого описаны в нижеследующем примере в разделах 12 и 14 - 23. Соединения общих формул (II) и (III) являются важными промежуточными соединениями.

Неожиданным оказалось, что п-метоксибензильную группу или ди- или триметоксибензильную группу в положении 3 ксантина формулы (IX) можно избирательно отщеплять с получением бензильной защитной группы в положении 7. Таким образом, новым способом можно получать производные ксантина общей формулы (I). Путем алкилирования ксантинов общей формулы (X), где R_2' означает галоген, гидроксильную группу, мезил или тозил), отщепления защитной бензильной группы и возможного перевода радикала R_2' в радикал R_2 простым образом можно получать соединения общей формулы (I).

Таким образом, изобретение относится к простому, общепринятому способу получения замещенных в положениях 1 и 3 производных ксантина, где R_1 и R_2 могут означать любые остатки, если их можно вводить путем электрофильной реакции по нижеследующей схеме

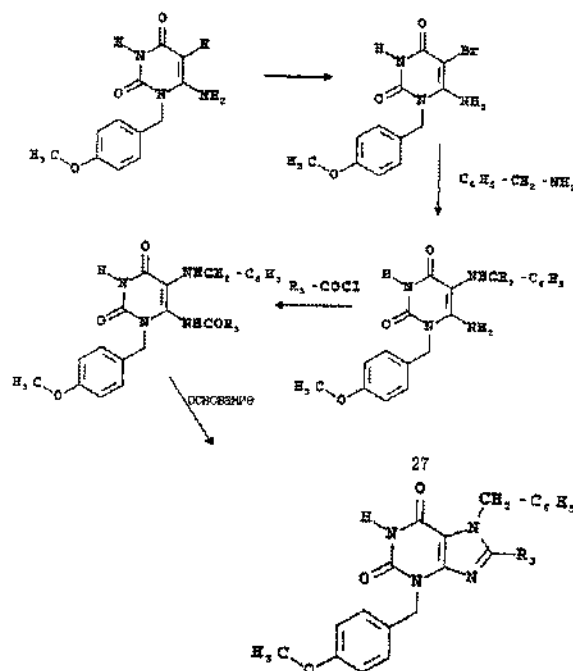
Реакционная схема (II)



Соединения общей формулы (X), в которых R_4 означает бензил, можно получать простым образом путем кислого гидролиза (используя, напри-

мер, соединение формулы (IX), в которой R_4 означает бензил, а R_2 - п-метоксибензил)

Реакционная схема III



Нижеследующий пример иллюстрирует получение предлагаемых соединений

Пример

1. Монозамещенные мочевины

В раствор 18,3мл (0,34моль) концентрированной серной кислоты в 1000мл дистиллированной воды растворяют 0,69моль амина. Смесь нагревают до температуры 85°C, добавляют 55,8г (0,69моль) цианата калия и перемешивают при этой температуре в течение 30 - 90 минут до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляют этанолом, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат сгущают, и твердый остаток сушат в сушильном шкафу.

Таким образом получают, например, следующие монозамещенные мочевины:

а) п-метоксибензилмочевину с выходом 85,5% от теории и т. пл 156 - 158°C

б) 2-(п-метоксифенил)-этилмочевину с выходом 91,4% от теории и т. пл 127°C

в) 3-(п-метоксифенил)-пропилмочевину с выходом 91,8% от теории и т. пл 170 - 173°C

г) 2-метоксиэтилмочевину с выходом 97,3% от теории и т. пл 72°C

д) 3-метоксипропилмочевину с выходом 92,2% от теории и т. пл 79 - 81°C

е) 2-(п-хлорфенил)-этилмочевину с выходом 73,2% от теории и т. пл 150 - 151°C

ж) 2-(п-бромфенил)-этилмочевину с 92,3% от теории и т. пл 183 - 184°C

з) 3-(п-хлорфенил)-пропилмочевину с 82,4% от теории и т. пл 146 - 150°C

2. Замещенные цианацетилмочевины

200мл уксусного ангидрида смешивают с 57,6г (0,68моль) циануксусной кислоты и 0,62моль полученной на стадии 1 монозамещенной мочевины

Исходную смесь нагревают до температуры 75 - 80°C и перемешивают при этой температуре в течение 30 - 90 минут до завершения реакции. Затем охлаждают, разбавляют простым эфиром, отсасывают, и кристаллический продукт промывают простым эфиром.

Таким образом получают следующие цианацетилмочевины:

- а) N-(п-метоксибензил)-N'-цианацетилмочевину с выходом 81,3% от теории и т. пл. 185°C
- б) N-(2-(п-метоксифенил)-этил)-N'-аданацетилмочевину с выходом 69% от теории и т. пл. 142°C - 151°C
- в) N-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-N'-цианацетилмочевину с выходом 83,7% от теории и т. пл. 162°C - 164°C
- г) N-2-метоксиэтил-N'-цианацетилмочевину с выходом 78,9% от теории и т. пл. 129°C - 132°C
- д) N-3-метоксипропил-N'-цианацетилмочевину с выходом 74,4% от теории и т. пл. 138°C - 140°C
- е) N-(2-(п-хлорфенил)-этил)-N'-цианоацетилмочевину с выходом 59,5% от теории и т. пл. 192°C - 193°C
- ж) N-(2-(п-бромфенил)-этил)-N'-цианоацетилмочевину с выходом 80,2% от теории и т. пл. 192°C - 193°C

3 1-замещенные 6-аминоурацилы

0,5 моль полученной на стадии 2 замещенной цианацетилмочевины подают в 1250 мл абсолютного этанола и нагревают до температуры 50 - 80°C. Затем прикапывают раствор 3,8 г (0,17 моль) натрия в 190 мл абсолютного этанола, и получаемую суспензию перемешивают при температуре флегмы в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляют дистиллированной водой, охлаждают, в случае необходимости нейтрализуют добавлением соляной кислоты, и кристаллический продукт отсасывают.

Таким образом получают, например, следующие 1-замещенные 6-аминоурецилы:

- а) 6-амино-1-(п-метоксибензил)-урацил с выходом 63,3% от теории с т. пл. 276°C - 278°C
- б) 6-амино-1-(2-(п-метоксифенил)-этил)-урацил с выходом 69% от теории с т. пл. 233°C - 238°C
- в) 6-амино-1-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-урацил с выходом 69,3% от теории
- г) 6-амино-1-(2-метоксиэтил)-урацил с выходом 41,6% от теории с т. пл. 229°C - 230°C
- д) 6-амино-1-(3-метоксипропил)-урацил с выходом 68,1% от теории с т. пл. 208°C - 210°C
- е) 6-амино-1-(2-(п-хлорфенил)-этил)-урацил с выходом 78,1% от теории с т. пл. 282°C - 283°C
- ж) 6-амино-1-(2-(п-бромфенил)-этил)-урацил с выходом 56,1% от теории с т. пл. 291°C - 292°C

4 1-замещенные 6-амино-5-нитрозурацилы

0,005 моль полученного на стадии 3 1-замещенного 6-аминоурецила суспендируют в 12,5 мл дистиллированной воды, в случае особенно труднорастворимых исходных соединений добавляют этанол. Реакционную смесь нагревают до температуры 80°C и смешивают с раствором 0,36 г (5,3 ммоль) нитрита натрия в 3 мл дистиллированной воды. Затем добавляют 0,7 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают при температуре

80°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждают, фиолетово-красный остаток отсасывают и промывают дистиллированной водой.

Таким образом получают между прочим следующие 1-замещенные 6-амино-5-нитрозурацилы:

- а) 6-амино-5-нитрозо-1-(п-метоксибензил)-урацил с выходом 90,6% от теории и т. пл. 233°C
- б) 6-амино-5-нитрозо-1-(2-(п-метоксифенил)-этил)-урацил с выходом 75,8% от теории и т. пл. 227°C
- в) 6-амино-5-нитрозо-1-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-урацил с выходом 49,1% от теории
- г) 6-амино-5-нитрозо-1-(2-метоксиэтил)-урацил с выходом 80% от теории и т. пл. 222°C
- д) 6-амино-5-нитрозо-1-(3-метоксипропил)-урацил с выходом 58,5% от теории и т. пл. 227 - 228°C
- е) 6-амино-5-нитрозо-1-(2-(п-хлорфенил)-этил)-урацил с выходом 88,5% от теории и т. пл. 235 - 236°C
- ж) 6-амино-5-нитрозо-1-(2-(п-бромфенил)-этил)-урацил с выходом 76,6% от теории и т. пл. 248°C

5 1-замещенные 5,6-диаминоурацилы

4,5 ммоль полученного на стадии 4 1-замещенного 6-амино-5-нитрозурацила растворяют в 50 мл концентрированного аммиака. При особенно труднорастворимых исходных соединениях добавляют этанол. Затем при температуре 30°C каплями добавляют раствор 2,35 г (13,5 ммоль) дитионита натрия в 24 мл дистиллированной воды. Перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции, кристаллический продукт отсасывают и промывают дистиллированной водой.

Таким образом получают следующие 1-замещенные 5,6-диаминоурецилы:

- а) 5,6-диамино-1-(п-метоксибензил)-урацил с выходом 93,2% от теории и т. пл. 252°C
- б) 5,6-диамино-1-(2-(п-метоксифенил)-этил)-урацил с выходом 88,5% от теории и т. пл. 249 - 250°C
- в) 5,6-диамино-1-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-урацил с выходом 80,5% от теории и т. пл. 252 - 253°C
- г) 5,6-диамино-1-(2-метоксиэтил)-урацил с выходом 84,4% от теории и т. пл. 246°C
- д) 5,6-диамино-1-(3-метоксипропил)-урацил с выходом 58,5% от теории и т. пл. 248°C (разложение)
- е) 1-(2-(п-хлорфенил)-этил)-5,6-диаминоурацил с выходом 66,3% от теории и т. пл. 279 - 280°C
- ж) 1-(2-(п-бромфенил)-этил)-5,6-диаминоурацил с выходом 79,7% от теории и т. пл. 273°C (разложение)

6 1-замещенные 6-амино-5-ациламиноурацилы или 1-замещенные 5-амино-6-ациламиноурацилы

Положение ацилирования (положение 5 и 6) не имеет особого значения для последующей реакции, и поэтому оно не было определено. Для краткости ниже указывается лишь название продукта, которое ацилируют в положении 5.

0,46 моль полученного на стадии 5 1-за-

мещенного 5,6-диаминоурацила суспендируют вместе с 78,2г (0,64моль) 4-диметиламинопиридина в 2400мл абсолютного диметилформамида. При температуре 0 - 5°C прикапывают раствор 0,55моль соответствующего хлорангидрида кислоты в 200мл диметилформамида, перемешивают при охлаждении льдом до завершения реакции и оставляют нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь сгущают досуха и остаток смешивают с дистиллированной водой. Затем кристаллический продукт отсасывают и промывают дистиллированной водой и протсым диэтиловым эфиром.

Таким образом получают следующие соединения

а) 6-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(п-метоксибензил)-урацил с выходом 88,3% от теории и т. пл 261 - 262°C

б) 8-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(2-(п-метоксифенил)-этил)-урацил с выходом 80,6% от теории и т. пл 217 - 222°C

в) 6-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-урацил с выходом 84,8% от теории и т. пл 126 - 128°C

г) 8-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(2-метоксиэтил)-урацил с выходом 84,4% от теории и т. пл 209 - 213°C

д) 6-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(3-метоксипропил)-урацил с выходом 84% от теории

е) 8-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(2-(п-хлорфенил)-этил)-урацил с выходом 66,3% от теории и т. пл 258 - 259°C

ж) 6-амино-5-циклопентилкарбониламино-1-(2-(п-бромфенил)-этил)-урацил с выходом 68,5% от теории и т. пл 245 - 246°C

7. Замещенные в положениях 3 и 8 ксантины

0,01моль полученного на стадии 6 1-замещенного 6-амино-5-ациламиноурацила (или 1-замещенного 5-амино-6-ациламиноурацила) суспендируют в 10мл тетрагидрофурана и смешивают с раствором 2,38г (0,056моль) гидрата гидроксида лития в 70мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре 70 - 80°C до завершения реакции, подкисляют добавлением соляной кислоты и охлаждают. Кристаллический продукт отсасывают и промывают дистиллированной водой. Если необходимо, то для очистки перекристаллизуют из этанола.

Таким образом получают следующие замещенные в положениях 3 и 8 ксантины

а) 8-циклопентил-3-(п-метоксибензил)-ксантин с выходом 77,8% от теории и т. пл 311°C

б) 8-циклопентил-3-(2-(п-метоксифенил)-этил)-ксантин с выходом 42,3% от теории и т. пл 256 - 258°C

в) 8-циклопентил-3-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-ксантин с выходом 90,5% от теории и т. пл 292 - 293°C

г) 8-циклопентил-3-(2-метоксиэтил)-ксантин с выходом 68,3% от теории и т. пл 293 - 294°C

д) 8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-ксантин с выходом 90,9% от теории и т. пл 240 - 247°C

е) 8-циклопентил-3-(2-(п-хлорфенил)-этил)-ксантин с выходом 81,3% от теории и т. пл 298 - 299°C

ж) 8-циклопентил-3-(2-(п-бромфенил)-этил)-

ксантин с выходом 60,1% от теории и т. пл 306 - 307°C

8. Замещенные в положениях 3 и 8 7-бензилксантины

0,02моль полученных на стадии 7 замещенных в положении 3 и 8 ксантинов и 3,0г (0,022моль) карбоната калия суспендируют в 140мл абсолютного диметилформамида. Затем перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и прикапывают 2,62мл (0,022моль) бензилбромида. Смесь далее перемешивают при комнатной температуре. Если реакция заканчивается перед полной конверсией всех исходных соединений, то еще раз добавляют до 35мол % карбоната калия и бензилбромида. После завершения реакции смесь сгущают досуха, остаток поглощают в метилхлориде и экстрагируют водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают следующие замещенные в положениях 3 и 8 7-бензилксантины

а) 7-бензил-8-циклопентил-3-(п-метоксибензил)-ксантин с выходом 66,2% от теории и т. пл 165°C

б) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(п-метоксифенил)-этил)-ксантин с выходом 77% от теории и т. пл 152°C

в) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-ксантин с выходом 64% от теории и т. пл 146 - 148°C

г) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-метоксиэтил)-ксантин с выходом 69,1% от теории и т. пл 140°C

д) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-ксантин с выходом 77,7% от теории и т. пл 130 - 132°C

е) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(п-хлорфенил)-этил)-ксантин с выходом 39,8% от теории и т. пл 179 - 180°C

9. Замещенные в положениях 1, 3 и 8 7-бензилксантины

6,5ммоль полученного на стадии 8, замещенного в положениях 3 и 8 7-бензилксантина, 1,0г (7,15ммоль) карбоната калия и 7,15ммоль алкил-, алкенил- или алкинилгалогенида перемешивают в 56мл абсолютного диметилформамида до полной конверсии исходного вещества (при необходимости, то еще раз добавляют карбонат калия и алкилгалогенид). Реакционную смесь нейтрализуют, сгущают, остаток смешивают с метилхлоридом и экстрагируют дистиллированной водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха, и в случае необходимости остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают следующие замещенные в положениях 1, 3 и 8 7-бензилксантины

а) 7-бензил-8-циклопентил-3-(п-метоксибензил)-1-пропилксантин с выходом 99% от теории и т. пл 110 - 111°C

б) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(п-метоксифенил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 77% от теории и т. пл 151°C

в) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 95,3% от теории и т. пл 99 - 101°C

г) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин с выходом 97,7% от теории и т пл 80 - 81°C

д) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-1-пропилксантин с выходом 61,8% от теории и т пл 76 - 80°C

е) 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(п-хлорфенил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 67,9% от теории в виде бесцветного масла

ж) 1-аллил-7-бензил-8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-ксантин с выходом 86,5% от теории в виде бесцветного масла

Из полученных таким образом ксантинов путем варьирования заместителей в положении 3 известным специалисту методом можно получать множество дальнейших производных ксантина, подпадающих под общую формулу (I)

10 Замещенные в положениях 1 и 8 7-бензилксантины

6,3ммоль полученного на стадии 9, замещенного в положениях 1 и 8 7-бензил-3-п-метоксибензилксантина смешивают с 30мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при температуре 60°C в атмосфере защитного газа в течение 4 дней. Полученную смесь разбавляют дистиллированной водой, экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают 7-бензил-8-циклопентил-1-пропилксантин из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-п-метоксибензил)-1-пропилксантина, выход 90% от теории, т пл 214°C

11 Введение заместителей в положении 3 замещенных в положениях 1 и 8 7-бензилксантинов

Метод А

0,5ммоль замещенного в положениях 1 и 8 7-бензилксантина, полученного на стадии 10, 75мг (0,55ммоль) карбоната калия и 0,55ммоль (незамещенного или замещенного указанными для R₂ заместителями) алкил-, алкенил- или алкинилгалогенида перемешивают в 3,5мл абсолютного диметилформамида до завершения реакции, в случае необходимости при нагревании. Затем нейтрализуют, сгущают досуха, и остаток распределяют между метиленхлоридом и дистиллированной водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, сгущают, и остаток очищают в случае необходимости путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогичным образом из 7-бензил-8-циклопентил-1-пропилксантина получают 7-бензил-8-циклопентил-3-(Z-(п-метоксикарбонилфенил)-этил)-1-пропилксантин в виде вязкого масла, выход 67% от теории.

Метод Б

К раствору 0,56г (2,1ммоль) трифенилфосфина в 3,5мл абсолютного тетрагидрофурана последовательно добавляют 0,37г (2,1ммоль) сложного диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и 1,4ммоль замещенного в положениях 1 и 8 7-бензилксантина, полученного на стадии 10. Смесь охлаждают до температуры 5°C. При этой температуре прикапывают 1,4ммоль (незамещенного

или замещенного указанными для R₂ заместителями) алкильного, алкенильного или алкинильного спирта, и смесь перемешивают при комнатной температуре до полной конверсии исходного вещества. Сгущают досуха, и остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом из 7-бензил-8-циклопентил-1-пропилксантина получают следующие соединения

а) 7-бензил-8-циклопентил-1-пропил-3-(2-(2-пиридил)-этил)-ксантин с выходом 87% от теории в виде бесцветного масла

б) 7-бензил-8-циклопентил-1-пропил-3-(3-(3-пиридил)-пропил)-ксантин

в) 7-бензил-3-(2-(цианофенил)-этил)-8-циклопентил-1-пропил)-ксантин с выходом 29,7% от теории в виде бесцветного масла

Аналогично методам 11 А) и 11 Б) можно получать производные ксантина, которые имеют радикал R₂ уже с вышеуказанными значениями или же со значениями, которые можно затем переводить в значения согласно указанным для общей формулы (I) значениям.

12 Гидролиз содержащих метиловый эфир производных ксантина

Метод А

0,5ммоль содержащего простой метиловый эфир производного ксантина растворяют в 5мл абсолютного ацетонитрила. Затем добавляют 300мг (50ммоль) йодида натрия и 0,39мл (3,0ммоль) хлортриметилсилана, и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре или при температуре флегмы до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, смешивают с дистиллированной водой и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические фазы промывают раствором тиосульфата натрия, сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. При необходимости продукт очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогичным методом получают следующие соединения

а) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-оксипропил)-1-пропилксантин с выходом 78,4% от теории в виде желтоватого масла

б) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-оксиэтил)-1-пропилксантин с выходом 90% от теории с т пл 208 - 209°C

Метод Б

4,8ммоль производного простого метилового эфира растворяют в 80мл абсолютного метипенхлорида. При температуре -20 ÷ 5°C прикапывают раствор 0,65мл (6,5ммоль) триборида бора в 7мл абсолютного метипенхлорида и перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь промывают дистиллированной водой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогично получают следующие соединения

а) 8-циклопентил-3-(2-оксиэтил)-1-пропилксантин с выходом 80,7% теории, т пл 216°C

б) 8-циклопентил-3-(2-(п-оксифенил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 83,5% теории, т пл 270

- 272°C

в) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-оксифенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 97,3% теории, т пл 130 - 132°C

г) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-оксипропил)-1-пропилксантин с выходом 83,6% теории, т пл 116 - 117°C

13 Гидрогенолиз N-бензил-замещенных произодных ксантина

Метод А

0,1моль N-бензил-замещенного производного ксантина подвергают гидрированию под давлением в присутствии 0,5г палладия на активном угле или катализатора Перлмана в среде метанола, тетрагидрофурана или ледяной уксусной кислоты, в случае необходимости при нагревании, до полной конверсии исходного соединения. Отфильтровывают от катализатора, фильтрат спущают досуха, и остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии

Аналогичным методом получают, например, следующие соединения

а) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(п-метоксифенил)-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-(п-метоксифенил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 70,6% от теории с т пл 208°C

б) из 1-аллил-7-бензил-8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-ксантина

8-циклопентил-3-(3-метоксипропил)-1-пропилксантин с выходом 71,4% от теории с т пл 174 - 175°C

в) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(оксипропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-оксипропил)-1-пропилксантин с выходом 26,8% от теории с т пл 213 - 215°C

г) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-метоксифенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 80,8% от теории с т пл 153 - 154°C

д) в присутствии палладия на активном угле в среде смеси метанола и соляной кислоты из

7-бензил-3-(2-карбоксизтил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-метоксикарбонилэтил)-1-пропилксантин с выходом 16,3% от теории с т пл 201 - 203°C

е) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-п-оксифенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-оксифенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 26,8% от теории с т пл 239 - 241°C

ж) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(метиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-(метиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 67,7% от теории с т пл 297 - 298°C

з) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(3,4,5-триметоксибензиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-(3,4,5-триметоксибензиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 77,2% от теории с т пл 231 - 233°C

и) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-метил-

карбонилксифенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-метилкарбонилксифенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 63,9% от теории с т пл 181 - 183°C

к) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(N-морфолинокарбонил)-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-(N-морфолинокарбонил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 50% от теории с т пл 169 - 171°C

л) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(N-морфолино)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(N-морфолино)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 59,7% от теории с т пл 176 - 178°C

м) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-(2,4,6-триметоксибензиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-(2,4,6-триметоксибензиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 47,2% от теории с т пл 241 - 243°C

н) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(этоксикарбонилметокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-(этоксикарбонилметокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 77,4% от теории с т пл 141 - 143°C

о) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-ацетоксипропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-ацетоксипропил)-1-пропилксантин с выходом 93,5% от теории с т пл 157 - 159°C

п) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-оксибугил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-оксибугил)-1-пропилксантин с выходом 80,0% от теории с т пл 198 - 199°C

р) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(2-оксиэтокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-(2-оксиэтокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 59,6% от теории с т пл 168 - 169°C

с) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(2-метилкарбонилокси)-этокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-(2-метилкарбонилокси)-этокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 48,1% от теории с т пл 139 - 140°C

т) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(N-пиперидинил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(N-пиперидинил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 78,4% от теории с т пл 152 - 154°C

у) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(N-пирролидинил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(N-пирролидинил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 52,6% от теории с т пл 162 - 163°C

ф) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(метоксикарбонилметокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(п-(метоксикарбонилметокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 86,5% от теории, $^1\text{H-NMR}$ (250Мгц, ДМСО- d_6) δ (ч/млл) = 7,11 (д, J = 8,8гц, 2H), 6,79 (д, J = 8,8гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,98 (т, J = 7,3гц, 2H), 3,80 (т, J = 7,3гц, 2H), 3,69 (с, 3H),

3,13 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,07 - 1,45 (м, 12H), 0,85 (т, J = 7,6Гц, 3H)

х) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-метокси-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин с выходом 81,2% от теории с т. пл 185°C

ц) из 7-бензил-3-(2-(циклогексил)этил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(2-(циклогексил)этил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с т. пл 188 - 189°C

ч) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(2-фенил-этил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(2-фенилэтил)-1-пропилксантин с выходом 34,5% от теории с т. пл 215 - 216°C

ш) из 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(фенил)-пропил)-1-пропилксантина

8-циклопентил-3-(3-(фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 28,8% от теории с т. пл 153°C (разложение)

щ) из 7-бензил-3-(3-цианопропил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(3-цианопропил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с выходом 69,0% от теории с т. пл выше 300°C

ы) из 7-бензил-3-(5-цианопентил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(5-цианопентил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с выходом 21,1% от теории с т. пл 160°C (разложение)

ю) из 3-(3-(аминокарбонил)-пропил)-7-бензил-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(3-(аминокарбонил)-пропил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с т. пл 164 - 185°C

Метод Б

3,3ммоль N-бензил-замещенного производного ксантина растворяют в 70мл абсолютного метилхлорида. Затем добавляют 3,36г (52,8ммоль) формиата аммония и 1,32г катализатора Перлмана, и полученную суспензию перемешивают при температуре флегмы в течение двух часов. После охлаждения фильтруют над силикагелем, и фильтрат сгущают досуха. В случае необходимости остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогично можно получать и другие гидрогенизированные производные ксантина, например, 8-циклопентил-1-пропил-3-(2-(2-пиридил)-этил)-ксантин с т. пл 201 - 202°C, из соответствующего 7-бензил-8-циклопентил-1-пропил-3-(2-(2-пиридил)-этил)-ксантина

14 Гидрирование нитрильных групп в производных ксантина

3,3ммоль содержащего нитрил производного ксантина растворяют в 40мл метанола и 10,5мл 25%-го водного раствора аммиака и гидрируют в присутствии никеля Ренея под давлением, в случае необходимости, при нагревании, до полной конверсии исходного соединения

Таким образом получают, например, 3-(4-аминобутил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с выходом 40,9% от теории и т. пл 159 - 161°C

15 Ацилирование содержащих гидроксильные группы производных ксантина

1,3ммоль содержащего гидроксил производ-

ного ксантина и 0,53мл (6,5ммоль) пиридина растворяют или суспендируют в 10мл абсолютного метилхлорида. При перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор 1,44ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты в 1мл абсолютного метилхлорида, и реакционную смесь перемешивают до полной реакции исходного соединения. Затем экстрагируют дистиллированной водой и разбавленной соляной кислотой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают следующие О-ацильные соединения

а) 8-циклопентил-3-(2-(метилкарбонилокси)-этил)-1-пропилксантин с выходом 47% от теории и т. пл 149°C

б) 8-циклопентил-3-(2-(п-(метилкарбонилокси)-фенил)-этил)-1-пропилксантин с выходом 47% от теории и т. пл 232°C

в) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(метилкарбонилокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 77,5% от теории, медленно кристаллизующееся масло

г) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(метилкарбонилокси)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 98,6% от теории, медленно кристаллизующееся масло

д) 7-бензил-8-циклопентил-3-(3-(п-(2-(метилкарбонилокси)-этокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантин с выходом 82,1% от теории, бесцветное масло

16 Гидролиз сложных эфиров карбоновой кислоты в производных ксантина

0,6ммоль содержащего сложноэфирную группу производного ксантина растворяют примерно в 4мл тетрагидрофурана и смешивают с раствором 0,17г (4,0ммоль) гидрата гидроокиси лития в 10мл дистиллированной воды. Затем реакционную смесь перемешивают до полной конверсии исходного соединения, подкисляют разбавленной соляной кислотой и продукт отфильтровывают, или водную фазу встряхивают с органическими растворителями. Для очистки в случае необходимости перекристаллизовывают или подвергают хроматографии.

Таким образом получают следующие соединения

а) из 8-циклопентил-3-(3-(п-этоксикарбонилметилокси)-фенил)-пропил)-1-пропилксантина

3-(3-(п-(карбоксиметилокси)-фенил)-пропил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с выходом 85,2% от теории и т. пл 190 - 192°C

б) из 8-циклопентил-3-(2-(метилоксикарбонил)-этил)-1-пропилксантина

3-(2-(карбоксиэтил)-8-циклопентил-1-пропилксантин с выходом 78,5% от теории и т. пл 265 - 267°C

17 Гидролиз содержащих метоксибензиламида производных ксантина

1,1ммоль содержащего метоксибензиламид производного ксантина суспендируют или растворяют при температуре 0°C в 50мл абсолютного метилхлорида. Затем прикапывают раствор 5мл трифторуксусной кислоты в 5мл абсолютного метилхлорида, полученную смесь нагревают до

комнатной температуры и перемешивают до полной конверсии исходного соединения. Затем реакционную смесь промывают дистиллированной водой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Сырой продукт очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают следующие соединения

а) из 8-циклопентил-3-(2-(2,4,6-триметоксibenзиламинокарбонил)-этил)-1-пропилксантина

3-(2-карбамоилэтил)-8-дихлопентил-1-пропилксантин с выходом 64,9% от теории и т. пл 289 - 291°C

б) из 3-(3-(п-(2,4,6-триметоксibenзиламинокарбонил-метокси)-фенил)-пропил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(3-(п-(карбамоилметокси)-фенил)-пропил)-8-циклопентил-1-пропилксантина с выходом 49,0% от теории и т. пл 224 - 226°C

18. Получение содержащих оксимы производных ксантина

2,5ммоль содержащего альдегид производного ксантина, 0,17г (2,5ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0,13г (1,3ммоль) карбоната натрия смешивают в 15мл дистиллированной воды и перемешивают при комнатной температуре до полной конверсии исходного соединения. Полученную смесь смешивают с метиленхлоридом и твердое вещество отсасывают, или водную фазу встряхивают с метиленхлоридом. Сырой продукт очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают, например, 8-циклопентил-3-оксиминиэтил-1-пропилксантина с выходом 64% от теории и т. пл 247°C из 8-циклопентил-3-формилметил-1-пропилксантина

19. Окисление спиртовой группы в производном ксантина до альдегидной или кетонной группы

0,4ммоль содержащего спиртовую группу производного ксантина перемешивают вместе с 180мг (0,84ммоль) хлорохромата пиридина в 5мл абсолютного метиленхлорида до полной конверсии исходного соединения. Реакционную смесь промывают дистиллированной водой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают досуха. Сырой продукт очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Таким образом получают, например, 8-циклопентил-3-(3-оксобутил-1-пропилксантина с выходом 73,3% от теории и т. пл 223 - 224°C из 8-циклопентил-3-(3-оксибутил)-1-пропилксантина

20. Получение содержащих тиозфирную группу производных ксантина

3,6ммоль содержащего алкилгалогенидную группу производного ксантина растворяют или суспендируют в 0,42г (7,5ммоль) раствора гидроксида калия в 60мл этанола. Затем добавляют 3,6ммоль замещенного тиола, и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником до полной конверсии исходного соединения. Затем сгущают досуха, остаток смешивают с 1н соляной кислоты и встряхивают с метиленхлоридом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогично получают следующие соединения

из 8-циклопентил-3-(2-йодэтил)-1-пропилксантина

а) 8-адклопентил-3-(2-(2-этилтио)-этил)-1-пропилксантина с выходом 71,3% теории и т. пл 144 - 145°C

б) 8-циклопентил-3-(2-(2-оксиэтил)-тиоэтил)-1-пропилксантина с выходом 95,0% теории и т. пл 160 - 161°C

21. Омыление нитрильной группы в производных ксантина

0,5ммоль содержащего нитрильную группу производного ксантина суспендируют или растворяют при температуре 10°C в 1мл 95 - 97%-ной серной кислоты. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часа, добавляют 5мл воды и 5мл метиленхлорида, органическую фазу отделяют и сгущают досуха. Остаток очищают путем кристаллизации или хроматографии.

Аналогичным образом получают, например, из 7-бензил-3-(3-циано-пропил)-8-циклопентил-1-пропилксантина

3-(3-(аминокарбонил)-пропил)-7-бензил-8-циклопентил-1-пропилксантина с т. пл 180 - 181°C

22. Получение содержащих алкилйодидную группу производных ксантина из соответствующих производных ксантина, содержащих спиртовую группу

3,1ммоль 8-циклопентил-3-(2-оксиэтил)-1-пропилксантина, 3,1ммоль тетрайодметана и 3,1ммоль трифенилфосфина смешивают в 15мл абсолютного толуола и нагревают с обратным холодильником в течение двух часов. Затем реакционную смесь разбавляют толуолом, и органическую фазу промывают водой и раствором тиосульфата натрия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, органическую фазу фильтрата отделяют, промывают водой, сушат и сгущают досуха. Остаток и отфильтрованные кристаллы объединяют, перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов в ацетонитриле, и твердое вещество выделяют путем фильтрации.

Выход 1,0г (77,5% от теории) 8-циклопентил-3-(2-йодэтил)-1-пропилксантина в виде бесцветных кристаллов с т. пл 223 - 226°C

23. Окисление содержащих тиозфирную группу производных ксантина до производных ксантина, содержащих сульфонильную группу

0,55г нейтральной окиси алюминия смешивают с 0,11мл воды и встряхивают до получения мелкого порошка. Затем последовательно добавляют 8мл метиленхлорида, 1,0г (1,65ммоль) оксона [$= 2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{HSO}_4$] и раствор 0,2г (0,55ммоль) 8-циклопентил-3-(2-(2-оксиэтил)-тиоэтил)-1-пропилксантина в 4мл абсолютного метиленхлорида, и полученную смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником в течение двух часов. После охлаждения отфильтровывают от твердых веществ, последние интенсивно промывают метиленхлоридом, и объединенные фильтраты сгущают досуха. Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле.

Выход 0,2г (91,3% от теории) 8-циклопентил-3-(2-(2-оксиэтил)-сульфонилэтил)-1-пропилксантина в виде бесцветных кристаллов с т. пл 213 - 214°C

24 Синтез 8-циклопентил-7-бензил-3-п-метокси-ксантина

50г (0,20моль) 6-амино-1-метоксибензил-урацила вместе с 17,5г (0,21моль) бикарбоната натрия подают в 200мл метанола, и при температуре 5°C медленно прикапывают 11мл брома (сильное вспенивание) Затем перемешивают в ледяной бане в течение двух часов Отсасывают, и два раза промывают, каждый раз используя 150мл метанола

Выход 54,3г светложелтых кристаллов (82,2% от теории) 6-амино-5-бром-1-п-метилбензил-урацил

Тонкослойная хроматография с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола в соотношении 95 : 5

Точка плавления 245°C (разложение)

К 121,1г (0,37моль) 6-амино-5-бром-1-п-метоксибензил-урацила добавляют 396,5г (3,7моль) бензиламина и перемешивают при температуре 80°C в течение двух часов Охлаждают, доводят до кипения вместе с 1000мл этанола, охлаждают и отсасывают Затем дополнительно промывают холодным этанолом

Выход 110,0г белых кристаллов (82,3% от теории) 5-амино-5-бензил-амино-1-п-метоксибензил-урацил

Тонкослойная хроматография с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола в соотношении 90 : 10 Точка плавления 230 - 231°C

110,0г (0,31моль) 5-амино-5-бензил-амино-1-п-метоксибензил-урацила и 52,8г (0,43моль) 4-диметиламино-пиридина подают в 1,650мл диметилформамида, и при температуре 5°C прикапывают раствор 68,0г (0,50моль) хлорангидрида цикlopentanкарбоновой кислоты и 165мл диметилформамида Затем перемешивают при температуре 5 - 25°C в течение трех дней Сгущают в вакууме, остаток кипятят два раза, каждый раз используя 700мл этанола, охлаждают и отсасывают

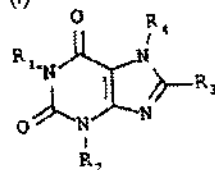
Выход 113,0г белых кристаллов (81,3% от теории) 6-циклопентил-карбониламино-5-бензиламино-1-п-метоксибензилурацил Тонкослойная хроматография с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола в соотношении 95 : 5

113,0г (0,25моль) 6-циклопентил-карбониламино-5-бензиламино-1-п-метоксилбензилурацила смешивают с 1300мл воды и 650мл этанола, добавляют 83,3г (1,1моль) гидроокиси кальция и 330мл 50%-ой гидроокиси натрия, и перемешивают при температуре 100°C в течение 20 часов Смесь сгущают в вакууме (отгоняют только этанол) Водный остаток охлаждают, при охлаждении льдом доводят до значения pH 2 путем добавления концентрированной соляной кислоты и отсасывают

Выход 93,0г бежевых кристаллов (86,4% от теории) 7-бензил-8-циклопентил-3-п-метоксибензил-ксантина

Тонкослойная хроматография с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола в соотношении 90 : 10 Точка плавления 172°C


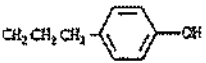

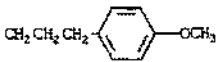
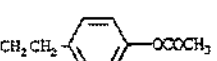



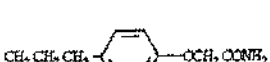

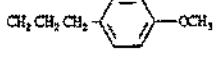
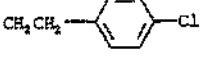

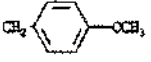



Аналогично описанному способу получают сведенные в таблице соединения общей формулы (I)



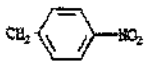
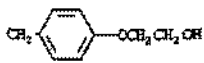
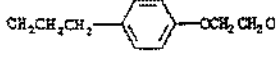
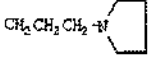

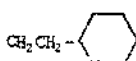
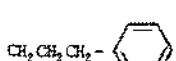
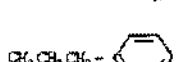
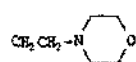
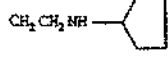

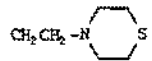
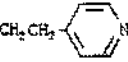
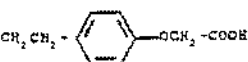
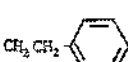
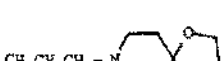


где R₁ - н-пропил,
R₃ - цикlopентил,
R₄ - водород

Таблица 2

Соединение №	R ₂	Точка плавления °C
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	>300
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	160
3	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	185
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	174 - 175
5	CH ₂ CH ₂ OH	216
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	213 - 215
7	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	149
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	157 - 159
9	CH ₂ CH ₂ COOH	265 - 267
10	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	201 - 203
11	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	289 - 291
12	CH ₂ CH ₂ CONHCH ₃	297 - 298
13		221 - 233
14		169 - 171
15	CH ₂ CH ₂ CO-N(CH ₂) ₄	198 - 199
16	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	223 - 224
17	CH ₂ CH=NOH	247
18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	159 - 161
19		176 - 178
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₅	152 - 159
21		215 - 216
22		188 - 189
23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	153

	45	
24		270 - 272
25		239 - 241
26		208
27		153 - 154
28		232
29		181 - 183
30		190 - 192
31		141 - 143
32		224 - 226
33		139 - 140
34	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{R}_1=\text{H}$	257 - 258
35		292 - 293
36	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_7=\text{CH}_2\text{Ph}$	137 - 138
37		298 - 299
38	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{R}_1=\text{H}$	293 - 294
39		256 - 258
40		311
41		>350
42		265 - 267
43		322

46697

	46	
44		259 - 260
45		168 - 169
46	$(\text{CH}_2)_3\text{-S-Et}$	144 - 145
47	$-(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_2\text{-OH}$	160 - 161
48		168 - 169
49		162 - 163
50		191 - 193
51		179 - 181
52		187 - 189
53		167 - 168
54	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	171 - 172
55		162 - 163
56		141 - 142
57		231 - 232
58		255 - 256
59		201 - 201
60	$(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$	264 - 265
61		224 - 226
62		195 - 196
63		168 - 196
64		231
65		235 - 236

66		310 - 311
67		196 - 197
68		246 - 248
69		160
70		213 - 214
71		265 - 266
72		188
73		163 - 164
74		223 - 226
75		210
76		214 - 215°C
77		169 - 170
78		162 - 163
79		253 - 254
80		136 - 137
81		216 - 217
82		146 - 147
83		218 - 220
84		198 - 199

46697

85		307 - 308
86		225 - 226
87		190 - 191
88		268 - 269
89		160
90		254 - 255
91		267 - 268

Me = метил

Et = этил

Ph = фенил

Соединения общей формулы (I) можно использовать в комбинации с другими предлагаемыми активными веществами, в случае необходимости также в комбинации с дальнейшими фармакологически активными веществами. В качестве пригодных препаратов следует назвать, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, соки, эмульсии или способные к диспергированию порошки. Соответствующие таблетки можно получать, например, путем смешивания активного вещества или активных веществ с известными вспомогательными веществами, как, например, инертными разбавителями, такими, как, например, карбонат или фосфат кальция, или молочный сахар, разрыхлителями как, например, кукурузным крахмалом или альгиновой кислотой, связующими, как, например, крахмалом или желатиной, смазками, как, например, стеаратом магния или тальком и/или средствами для обеспечения продленного действия, как, например, карбоксиметилцеллюлозой, ацетатфталатом целлюлозы или поливинилацетатом. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Драже можно получать путем нанесения покрытия полученных аналогично таблеткам ядер с обычно используемыми в этих целях средствами, такими, как, например, коплидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, двуокись титана или сахар. Для обеспечения продленного действия или предотвращения несовместимости ядро может также состоять из нескольких слоев. Кроме того, для достижения продленного эффекта оболочка драже также может состоять из нескольких слоев, причем можно использовать упомянутые для таблеток вспомогательные вещества.

Соки, содержащие предлагаемые активные вещества или их комбинации, могут еще дополнительно содержать сладкие вещества, как, например, сахарин, цикламат, глицерин или сахар, а

также улучшающие вкус вещества, как, например, ароматические вещества, как ванилин или апельсиновый экстракт. Кроме того, они могут также содержать содействующие суспендированию вещества или загустители, как, например, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, сшивающие агенты, как, например, продукты конденсации спиртов жирного ряда и этиленоксида, или защитные вещества, как, например п-оксибензоаты.

Инъекционные растворы получают обычным образом, например, путем добавления консервирующих средств, как, например, п-оксибензоатов или стабилизаторов, как, например, солей щелочных металлов или этилендиаминтетрауксусной кислоты, и их наполняют в инъекционные бутылки или ампулы.

Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или их комбинации, можно получать, например, за счет того, что активные вещества смешивают с инертными носителями, как, например, молочным сахаром или сорбитом, с последующим включением в желатиновые капсулы.

Пригодные суппозитории можно получать, например, путем смешивания с предусмотренными для этого носителями, как, например, нейтральными жирами, или полиэтиленгликолем или его производными.

Терапевтически активная доза составляет для взрослого человека от 1 до 800мг, предпочтительно от 10 - 3000мг в сутки.

Нижеследующие примеры иллюстрируют возможные фармацевтические композиции.

А) Таблетки	на одну таблетку
Активное вещество	100мг
Молочный сахар	140мг

Кукурузный крахмал	240мг
Поливинилпирролидон	15мг
Стеарат магния	5 мг
	500мг

Мелкоразмельченное активное вещество, молочный сахар и часть кукурузного крахмала смешивают друг с другом. Смесь пропускают через сито, затем увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, смешивают, во влажном состоянии переводят в гранулы и сушат. Гранулы, остаток кукурузного крахмала и стеарат магния пропускают через сито и перемешивают. Смесь спрессовывают в таблетки пригодных формы и величины.

Б) Таблетки	на одну таблетку
Активное вещество	80мг
Кукурузный крахмал	90мг
Молочный сахар	55мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35мг
Поливинилпирролидон	15мг
Натриевая соль карбоксиметилового крахмала	23мг
Стеарат магния	2мг
	400мг

Мелкоразмельченное активное вещество, часть кукурузного крахмала, молочный сахар, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают друг с другом, смесь пропускают через сито, и вместе с остатком кукурузного крахмала и воды перерабатывают в гранулы, который сушат и пропускают через сито. Затем добавляют натриевую соль карбоксиметилового крахмала и стеарат магния, смешивают, и смесь спрессовывают в таблетки пригодной величины.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71