



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1297729** **A3**

(51)4 C 07 D 413/06, 473/08 //  
// A 61 K 31/52

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

- (21) 3703572/23-04  
(62) 3568848/23-04  
(22) 23.02.84  
(23) 11.03.83  
(31) 762/82, 762/82  
(32) 21.01.83, 12.03.82  
(33) (HU)  
(46) 15.03.87. Бюл. № 10  
(71) Хиноин Дьедьсер еш Ведьесети  
Термекек Дьяра РТ (HU)  
(72) Деже Карбонитш, Мариа Сомор,  
Гергей Хейа, Ида Свобода, Пал Кишш,  
Чаба Гёнци, Эндре Палошш, Габор Ковач,  
Юдит Кун, Эмиль Минкер, Шандор Вираг,  
Дьюпа Шебештьен и Тамаш Сютш (HU)  
(53) 547.857.4.07(088.8)  
(56) Гетероциклические соединения/Под  
ред. Р.Эльдерфильда. М.: Мир, 1969,  
т.8, с.289.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТЕОФИЛЛИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТ-  
НО-АДДИТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМ-  
ЛЕМЫХ СОЛЕЙ  
(57) Изобретение касается производ-  
ных гетероциклических конденсирован-  
ных соединений, в частности производ-  
ных теофиллина I, замещенного в 7-м  
положении группой AX, где A представ-

ляет собой  $C_1 - C_5$ -алкилен (прямой  
или разветвленный) или  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ;  
X-группа  $N=CR_1-O-N=C-C-$ ;  $R_1$  - прямой  
или разветвленный  $C_1 - C_{10}$ -алкил, ко-  
торый может быть замещен галогидом, OH;  
 $C_5 - C_6$ -циклоалкил; 2-этоксипропил; карбо-  
нил- $C_1 - C_4$ -алкил; аминоалкил формулы  
 $-(CH_2)_n-CH_2-NR_2R_3$ , при  $n=0$  или 2;  
 $R_2$  и  $R_3$  - H или прямой или разветвлен-  
ный  $C_1 - C_4$ -алкил, или  $R_2 + R_3$  вместе с  
азотом образуют пиперидиновый, пир-  
ролидиновый или пиперазиновый цикл,  
в котором азот может быть замещен  $CH_3$ ;  
или  $R_1$  - OH, бензил, фенил, не- или  
замещенный хлором или OH-группой;  
2,2-дифенилэтил, или их кислотно-ад-  
дитивных солей, которые обладают про-  
тивокашлевым действием. Для выявле-  
ния активности среди соединений ука-  
занного класса были получены новые I.  
Их синтез ведут из теофиллина и со-  
ответствующего соединения галоген-AX  
в присутствии основания или из щелоч-  
ной соли теофиллина в среде инертно-  
го растворителя при кипении. Испыта-  
ния I показывают, что они малотоксич-  
ны и имеют лучший эффект против каш-  
ля, чем кодеин. 2 табл.

(19) **SU** (11) **1297729** **A3**

РПФ-К

Изобретение относится к способу получения новых производных теофиллина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - способ получения новых производных теофиллина, обладающих противокашлевым действием с меньшей токсичностью, чем известные производные с противокашлевыми свойствами.

**Пример 1.** Смесь из 20,2 г теофиллиннатрия, 300 мл изопропанола и 13,2 г 3-хлорметил-5-метил-1,2,4-оксадиазола при перемешивании кипятят 10 ч. После обработки получают 20,5 г (74,2%) 7-[5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил] теофиллина, т.пл. 135 - 136°C (метанол).

**Пример 2.** Смесь из 2,92 г 3-(2-хлорэтил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола, 50 мл изопропанола и 4,0 г теофиллиннатрия кипятят 8 ч. Получают 5,3 г (91%) 7-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-этан-1-ил] теофиллина, который плавится при 113 - 114°C (вода).

Аналогичным образом из соответствующих исходных веществ получают следующие соединения:

7-[5-(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин, т.пл. 146 - 148°C;

7-[5-(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин, т.пл. 68 - 70°C;

7-[5-(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин-гидрохлорид, т.пл. 208 - 210°C;

7-[5-{2-диэтиламиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин-малеинат, т.пл. 127 - 128°C;

7-[5-{2-диэтиламиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин, т.пл. 69 - 70°C (циклогексан);

7-[5-{2-диэтиламиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин, т.пл. 78 - 80°C;

7-[5-{2-диэтиламиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин-малеинат, т.пл. 126 - 128°C;

7-[5-{бутан-3-он-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин, т.пл. 135 - 140°C (этанол);

7-[5-{3-диэтиламинопропан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин-малеинат, т.пл. 119 - 121°C;

7-[5-{4-диэтиламинобутан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллин-малеинат, т.пл. 130 - 132°C;

7-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-ил] теофиллин, т.пл. 115 - 116°C (этилацетат);

7-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-ил] теофиллин, т.пл. 113 - 115°C (этанол);

7-[2-окси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-ил] теофиллин, т.пл. 148 - 150°C (этанол);

7-[2-окси-3-(5-{2-пиперидиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-ил] теофиллин, т.пл. 110 - 111°C;

7-[3-(5-{2-диэтиламиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-ил] теофиллин-малеинат, т.пл. 134 - 136°C;

7-[4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бутан-1-ил] теофиллин, т.пл. 131 - 132°C (этанол);

7-[4-{2-пиперидиноэтан-1-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бутан-1-ил] теофиллин-малеинат, т.пл. 146-147°C;

7-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пентан-1-ил] теофиллин, т.пл. 160-162°C;

7-[2-окси-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-ил] теофиллин, т.пл. 179 - 180°C (этанол);

7-[5-(5-окси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил] теофиллин, т.пл. 206 - 207°C.

Аналогичным образом получают соединения, представленные в табл.1.

**Пример 3.** Смесь 18,0 г безводного теофиллина, 420 мл пропанола, 7,0 г карбоната калия и 13,2 г 3-(2-хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола кипятят при помешивании в течение 16 ч. Растворитель отфильтровывают, остаток кристаллизуют из воды, получают 18,4 г 7-[5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил] теофиллина с т.пл. 133° - 135°C.

**Пример 4.** Смесь 18,0 г безводного теофиллина, 350 мл пропанола, 4,0 г гидроокиси натрия и 15,6 г 3-(2-хлорэтил)-5-этил-1,2,4-оксадиазола кипятят при помешивании в течение 12 ч. После упаривания остаток кристаллизуют из воды, получают 17,3 г 7-[5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-этил] теофиллина с т.пл. 113 - 114°C.

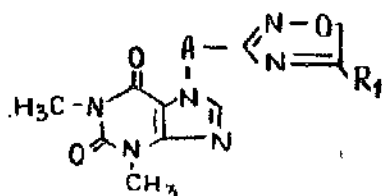
Успокаивающее кашель действие и токсичность соединений, получаемых по предлагаемому способу, в сравнении с известными средствами - преноксидином и кодеином - представлены в табл.2. Успокаивающее кашель действие продемонстрировано на морских свинках (кашель вызывали путем ин-

галляции 15%-ной тимонной кислоты) спустя час после введения испытуемого соединения (50 мг/кг внутримышечно) и выражено в процентах к контролю.

Как видно из табл.2, производные теофиллина, полученные предлагаемым способом, обладают низкой токсичностью и высоким противокашлевым действием (Q).

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

Способ получения 7-замещенных производных теофиллина общей формулы

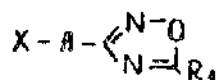


где А - прямой или разветвленный  $C_1-C_5$ -алкилен или группа  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ;

$R_1$  - прямой или разветвленный  $C_1-C_{10}$ -алкил,

возможно замещенный галоидом или оксигруппой,  $C_5-C_6$ -циклоалкил, 2-этоксизетил, карбонилалкил, где алкил имеет 1 - 4 атома углерода, или аминок-3 алкил формулы  $-(CH_2)_n-CH_2-NR^2R^3$ ,

где  $R_2$  и  $R_3$  - водород или прямой или разветвленный  $C_1-C_4$ -алкил, или  $R_2$  и  $R_3$  вместе с общим атомом азота образуют пиперидиновый, пирролидиновый или пиперазиновый цикл, где атом азота может быть замещен метилом, или  $R_1$  - незамещенный или замещенный хлором или оксигруппой фенил, оксигруппа, бензил, 2,2-дифенилэтил, или их кислотно-аддитивных фармацевтически приемлемых солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы



где А и  $R_1$  имеют указанные значения; X - галоген.

- 20 подвергают взаимодействию с теофиллином в присутствии основания или с щелочной солью теофиллина в органическом растворителе при температуре кипения реакционной смеси с последующим 25 выделением целевого продукта в виде основания или солей.

Приоритет по признакам:

21.01.83 при







$R_1$  - бензил, 2,2-дифенилэтил, А - все значения;









12.03.82 при

всех других значениях.







Т а б л и ц а 1

A	$R_1$	Т.пл., °C
1	2	3
$CH_2$	$-CH_2CH_3$	129 - 130
$CH_2$	$-(CH_2)_2CH_3$	126 - 127
$CH_2$	$-CH(CH_3)_2$	125 - 126
$CH_2$	$-(CH_2)_2CH_3$	128 - 130
$CH_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	124 - 125
$CH_2$	$-C(CH_3)_2$	130 - 132
$CH_2$	$-(CH_2)_4CH_3$	112 - 114
$CH_2$	$-(CH_2)_9CH_3$	103 - 105
$CH_2$	Циклоамил	110 - 111

1	2	3
$\text{CH}_2$	Циклогексил	112 - 113
$\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	212 - 213 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	203 - 206 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	212 - 213 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	96 - 98
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	217 - 218; 212 - 213 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	78 - 80 (малеинат); 127 - 128
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$  $\text{N}-\text{CH}_3$	87 - 89
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	203 - 204 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	206 - 208 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	119 - 121 (малеинат)
$\text{CH}_2$	$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	181 - 183
$\text{CH}_2$	$o\text{-HO-C}_6\text{H}_4$	201 - 202
$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	113 - 114
$(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	106 - 108
$(\text{CH}_2)_2$	Циклогексил	108 - 109
$(\text{CH}_2)_2$	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	134 - 138
$(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	140 - 143
$(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	124 - 127
$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	129 - 130

1	2	3
$(CH_2)_2$	$CH_2N(C_2H_5)_2$	203 - 205 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	125 - 127 (малеинат)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N$ 	207 - 210 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N$ 	204 - 205 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N$ 	180 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	119 - 120 (малеинат)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N$  $NCH_3$	165 (дималеинат)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3N$ 	203 - 204 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	200 - 201 (гидрохлорид)
$(CH_2)_2$	$C_6H_5$	183 - 185
$(CH_2)_2$	$p-Cl-C_6H_4$	190 - 191
$(CH_2)_2$	$o-HO-C_6H_4$	202 - 205
$(CH_2)_2$	$-OH$	205 - 206
$(CH_2)_3$	$CH_3$	120 - 122
$(CH_2)_3$	Циклогексил	97 - 98
$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2Cl$	111 - 112
$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2N$ 	158 - 159 (малеинат)
$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2N$ 	134 - 136 (малеинат)
$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	128 - 130 (малеинат)
$(CH_2)_3$	$(CH_2)_2N$  $NCH_3$	171 - 172 (дималеинат)

1	2	3
$(\text{CH}_2)_3$	$(\text{CH}_2)_3 \text{ N } \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle$	203 - 205 (гидрохлорид)
$(\text{CH}_2)_3$	-OH	212 - 214
$(\text{CH}_2)_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	176 - 178
$(\text{CH}_2)_4$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	144 - 146 (малеинат)
$(\text{CH}_2)_5$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	148 - 150 (малеинат)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	146 - 148
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ CH}_3$	140 - 141
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	Циклогексип	130 - 135
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ N}(\text{C}_2\text{H}_5)$	143 (малеинат)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ N } \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{ O}$	156 - 159 (малеинат)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ N } \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{ N-CH}_3$	149 - 150 (дималеинат)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2 \text{ NHCH}(\text{CH}_3)_2$	207 (гидрохлорид)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$-\text{O}-\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	206 - 207
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH})\text{CH}_2$	-OH	200 - 203
$\text{CH}_2$	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	142 - 145
$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	136 - 138
$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	181 - 182
$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	134 - 135
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	146 - 148
$(\text{CH}_2)_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	96 - 98

A	R <sub>1</sub>	Q, %	Токсичность внутри- венно, ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>50</sub> на мышах при перораль- ном введении, мг/кг
CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	54,31	416	1430
CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	51,15	390	1400
CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	56,66	215	1405
CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	54,15	240	1550
CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	55,40	230	1530
CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N  CH <sub>3</sub>	54,50	224	1670
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	48,56	217	2600
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N H-изо-C <sub>9</sub> H <sub>7</sub>	54,66	200	1750
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	51,48	237	2250
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	47,66	220	1900
CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N  CH <sub>3</sub>	48,60	215	1800
CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41,2	205	1310
CH <sub>2</sub>	O-NO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48,0	208	1330
CH <sub>2</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40,0	300	1850
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35,0	200	1670
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44,0	275	1300
Преноксидиазин		44,50	34	920
Кодеин		50,0	54	-

Редактор М.Циткина      Техред М.Ходанич      ,      Корректор М.Самборская

Заказ 800/64

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

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

