

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3685**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 271/06,
C07D 473/04,
A61K 31/42,
A61K 31/52**

(21) Paraiškos numeris: **IP1455**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **SU 4203547, 1987 10 09**

(31,32,33) Prioritetas: **42 30/86, 1986 10 09, HU**

(72) Išradėjas:

**Dezso Korbonits, HU
Emil Minker, HU
Zoltan Vargai, HU
Gergely Heja, HU
Gabor Kovacs, HU
Agnes Gottsegen, HU
Sandor Antus, HU
Sandor Virag, HU
Andrea Bolehovszky, HU
Jeno Marton, HU
Katalin Marmarosi, HU
Lorand Debreczeni, HU
Laszlo Tardos, HU
Peter Kormoczy, HU
Vera Gergely, HU
Gabor Horvath, HU**

(73) Patent savininkas:

**CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, To utca 1-5, H-1045
Budapest IV, HU**

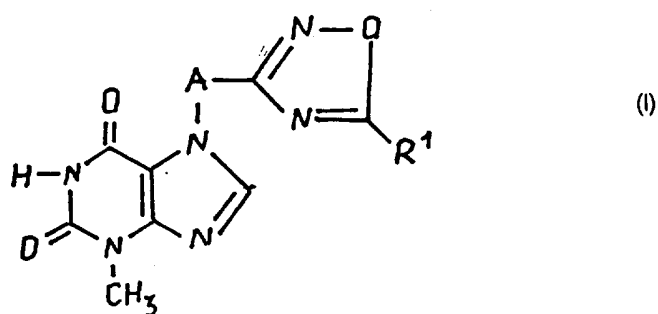
(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Oksadiazolilalkilpurino darinių gavimo būdas, šie dariniai ir vaistiniai preparatai

(57) Referatas:

Nauji junginiai, kurių bendra formulė I:



kurioje

A yra C₁₋₄-alkileno grupė;

R¹ yra C₁₋₆-alkilas, oksialkilas, halogenintas alkilas, karboksialkilas, C₅₋₆-cikloalkilas, aminoalkilas, kurio bendra formulė -(CH₂)_n-NR²R³, kurioje n yra 1-3, o R¹ ir R² yra vandenilis arba C₁₋₄-alkilas, arba kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5- arba 6-narį žiedą, ir, esant reikalui, turi antrą azoto atomą arba deguonies atomą heterocikliniame žiede;

arba

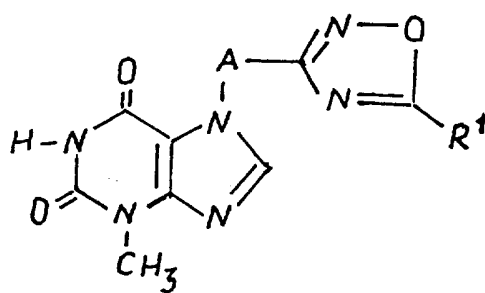
R¹ gali būti taip pat fenilas, oksifenilas, karboksifenilas, benzilas arba dimetoksibenzilas, ir jų terapiškai tinkamos druskos turi vertingas kosulį raminančias savybes. Aprašomas junginių, kurių bendra formulė I, gavimo būdas.

Išradimas priskiriamas naujiems oksidiazolilalkilpurino dariniams, jų farmaciškai tinkamoms druskoms, šių junginių gavimo būdui ir šiuos junginius turintiems farmaciniais preparatais.

5

Junginiai, kurių bendra formulė I, pirmiausia naudojami kaip kosulį raminanti medžiaga kvėpavimo organų susirgimų atveju.

10 Išradimo objektas naujų oksidiazolilalkilpurino darinių, kurių bendra formulė (I):



(I)

20

kurioje A yra C_{1-4} -alkileno grupė,

R^1 yra C_{1-6} -alkilas, oksialkilas, halogenintas alkilas, karboksialkilas, C_{5-6} -cikloalkilas, aminoalkilas, kurio bendra formulė $-(CH_2)_n-NR^2R^3$, kur n yra 1-3, o R^2 ir R^3 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas arba kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-arba 6-nari ciklą, ir, esant reikalui, turi antrą azoto atomą arba deguonies atomą arba deguonies atomą heterocikliniame žiede, arba

30

R^1 gali būti taip pat fenilas, oksifenilas, karboksifenilas, benzilas arba dimetoksibenzilas; gavimo būdas ir šių junginių farmaciškai tinkamos druskos.

35

Alkilo grupės gali būti tiesios arba šakotos grandinės. Kaip dimetoksibenzilo grupė, tinkamiausia yra 3,4-dimetoksibenzilas.

- 5 I bendros formulės junginių farmaciškai tinkamos druskos gali būti adityvinės druskos, gautos panaudojant neorganines rūgštis (pvz., druskos, sieros, fosforo rūgštis) arba organines rūgštis, tokias kaip karboninės rūgštys arba sulforūgštys (pvz., acto, vyno, maleino, 10 pieno, citrinos, askorbino, benzoinės, oksibenzoilbenzoinė, nikotino, metansulfoninė, toluensulfoninė rūgštys ir t.t.), arba druskos, sudarytos su bazėmis, tokiomis kaip šarminiai ir žemės šarminiai metalai (pavyzdžiui, natrio, kalcio, magnio ir t.t. druskos), 15 arba kompleksinės druskos (pavyzdžiui, su etilendiaminu susidarančios druskos).

- Kvėpavimo organų susirgimų atveju nuo senų laikų gydymui naudojamos gamtinės medžiagos ir jų dariniai. Ypač 20 plačiai naudojami junginiai, turintys morfolino liekaną. Labiausiai žinomas kosulį raminaantis vaistas yra kodeinas. Tačiau šios centrinę nervų sistemą nespecifiškai veikiančios medžiagos turi daug nepageidaujamų pašalinių efektų. Paskutiniaisiais dešimtmečiais buvo mėginama sukurti tokius kosulį raminančius vaistus, kurių 25 pašaliniai efektai būtų nedideli, arba visai nepasireikštų, naudojant juos terapinėmis dozėmis.

- Tam tikri 1, 2, 4-oksadiazolo žiedą turintys junginiai 30 priklauso aukščiau minėtai naujų kosulį raminančių medžiagų grupei (pvz., OKSOLAMINAS ir PRENOKSDIAZINAS).

- 1, 2, 4-oksadiazolo žiedą turinčių junginių ratas buvo neseniai išplėstas tokia nauja junginių grupe, kurioje 35 1, 2, 4-oksadiazolo žiedas yra prijungtas prie teofilino purino liekanos 7-tos padėties per alkilo grandinę, Šie junginiai, be kosulį raminančio poveikio,

pasižymi ir žymiu kvėpavimą gerinančiu ir broncholitiniu efektu ir yra mažai toksiški (Vengrijos patentas Nr. 186 607).

- 5 Šio išradimo tikslas yra pagaminti naujus junginius, kurie dar labiau padidintų aukščiau minėtą tinkamą terapinį poveikį.

10 Šio išradimo tikslui pasiekti buvo atliktas platus ir nuodugnus tiriamasis darbas purino darinių, turinčių 1, 2, 4-oksadiazolo žiedą, sintezės ir tyrimo srityje.

15 Netikėtai buvo rasta, kad nauji junginiai, kurių bendra formulė I, pasižymi ypatingai stipriu kosulį raminančiu efektu.

20 Tirdami priklausomybę tarp cheminės struktūros ir biologinio veikimo, mes gavome nelauktą rezultatą, kad junginiuose, kurių bendra formulė I, purino žiedas labiau stiprina kosulį raminantį 1, 2, 4-oksadiazolo liekanos poveikį, negu analogiški junginiai, turintys metilo pakaitą 1-je padėtyje.

25 Naujieji šio išradimo junginiai, kurių bendra formulė I, skiriasi nuo Vengrijos patente Nr. 186 607 aprašytų teofilino oksadiazolinių darinių tuo, kad juose 1-je purino liekanos padėtyje prie azoto atomo nėra metilo grupės.

30 Šis efektas yra nelauktas todėl, kad yra gerai žinoma, kad teofilino biologinis aktyvumas yra didesnis, negu teobromino.

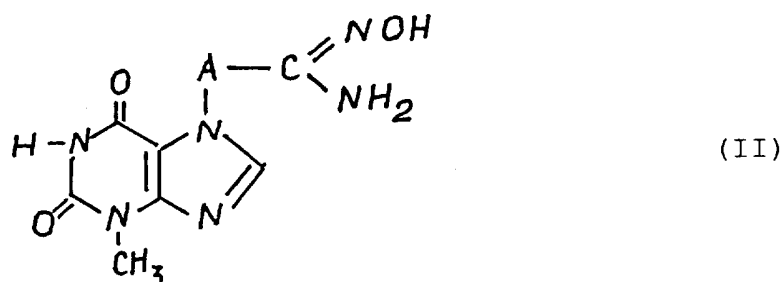
35 Tas faktas, kad nelauktai stipraus ir ypatingai didelio kosulį raminančio efekto pasireiškinge lemiamą vaidmenį vaidina 1, 2, 4-oksadiazolo žiedas yra įrodomas paly-

ginamaisiais bandymais, panaudojant II bendros formulės junginius.

Junginiai, kurių bendra formulė II:

5

10



15

kuriuose purino liekana yra tokia pati, kaip ir I bendros formulės junginiuose, tik nėra uždaro 1,2,4-oksazolo žiedo, neturi praktiškai jokio kosulį raminančio aktyvumo.

20

Kosulį raminantis naujųjų išradime aprašomų I bendros formulės junginių efektas yra toks stiprus, kad šie junginiai keletą kartų viršija ne tik žinomus aukščiau minėtus kosulį raminančius 1,2,4-aksadiazolo darinius, bet ir kodeiną.

25

Be to, naujųjų išradime aprašomų junginių terapinę vertę padidina ir jų labai palankus toksiškumas.

30

Dar reikia pažymėti, kad remiantis bandymais, atliktais su žiurkėmis ir triušiais, I bendros formulės junginiai, priešingai, negu morfino liekaną turinčios kosulį raminančios medžiagos, ne tik neturi jokio kvėpavimo blokuojančio efekto, bet ir pasižymi reikiamu bronchopulmonaliniu poveikiu.

35

Aukščiau minėtų junginių savybių patvirtinimui 1 lentelėje duoti rezultatai, gauti tiriant šiuos junginius: 3,7-dihidro-3-metil-7-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-

metil/-1H-purin-2,6-dioną (paprastiaušias I bendros formulės junginių atstovas), du etaloninius junginius, turinčius 1,2,4-oksadiazolo liekaną, kodeiną ir deks-trometorfaną etaloniniai junginiai, turintys morfino liekaną) ir pradinę medžiagą, kurios bendra formulė II (2-(3-metil)-ksantin-7-il)-acetamidoksimas).

Kosulį raminaantis poveikis nustatomas, įpurškiant ko-sulį sukeliančio 15 % citrinos rūgšties tirpalo, pra-ėjus valandai po peroralinio tiriamo junginio įvedimo. Gautos ID₅₀ (mg/kg reikšmės duotos 1 lentelėje). (Me-todika pagal Arzneimittel-Forschung, 617-621 (1966)).

1 lentelė

Kosulį raminaantis tiriamų junginių, panaudojant pero-ralinį įvedimo būdą, poveikis į įpurkšto 15 % citrinos rūgšties tirpalo sukeltą kosulį bandymuose su jūrų kiaulytėmis.

20

Tiriamas junginio Nr.	Junginio cheminis pavadinimas	Kosulį raminaantis poveikis, nustatytas praėjus valandai po peroralinio įvedimo bandymuose su jūrų kiaulytėmis, ID ₅₀ , mg/kg
1	2	3
1	3,7-dihidro-3-metil-7-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas	8,5
2	3,7-dihidro-1,3-dimetil-7-(5-(etaloninis jung.) metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas	111,2
3	3-(2,2-difeniletan-1-il)-5-(2-(etaloninis jung.) piperidinoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazolo.HCl (PRENOKSIDIAZINO.HCl)	60,5

1 lentelė (tęsinys)

1	2	3
4 (etaloninis jung.)	kodeino.HCl	65,7
5	2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimas	esant 50,mg/kg dozei, įvestai peroraliniu būdu, neveiklus
6 (etaloninis jung.)	dekstrometorfanas	29,0

5 Iš 1 lentelės matyti, kad įvedus peroraliniu būdu I bendros formulės junginį (1 junginys), absoliutus kosulio ramino intensyvumas žymiai viršija etaloninius junginius 2-4 ir 6. Ksantinilamidoksimo darinys (5 junginys) praktiškai neturi kosulį raminančio poveikio.

10 Kaip matyti iš 1/A lentelės, 1 junginys, įvedus jį peroraliniu būdu, pasižymi ilgai trunkančiu kosulį raminančiu efektu.

1/A lentelė

15 Kosulį raminantis 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil)/-1H-purin-2,6-diono, panaudojant peroralinį įvedimo būdą, poveikis į įpurkšto 15 % citrinos rūgšties tirpalo sukeltą kosulį bandymuose su jūrų kiaulytėmis

Laikas po vaisto įvedimo, val.	ID ₅₀ , mg/kg
0,5	7,5
1,0	8,5
2,0	14,4
4,0	13,8
8,0	32,6

Tiriamų junginių Nr. 1, 2 ir 4 (žr. 1 lentelę) staigus toksiškumas bandymuose su žiurkėmis (junginys įvedamas į pilvą) duotas 1/B lentelėje.

5 1/B lentelė

Tiriamo junginio Nr. (žr. 1 lentelę)	Toksiškumas bandymuose su žiurkėmis, ID ₅₀ mg/kg (i.p)
1	700
2 (etalonas)	529,7
4 (etalonas)	72,4

10 1 junginys (3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksa-
diazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas) pasižymi stip-
riu kosulį raminančiu aktyvumu ne tik peroralinio, bet
ir intraveninio įvedimo atveju. Priklausomai nuo dozės
(0,5-8,0 mg/kg, i.v.), šis junginys slopina kosulį,
sukeltą mechaniškai stimuliuojant "Trachea Bifurcatio"
bandymuose su triušiais, narkotizuotais nembutaliu.

15 Praėjus 2 minutėms po intraveninio įvedimo, ID₅₀ buvo
2,24 (1,85-2,72) mg/kg (skaičiuojant pagal Lichfield-
Wilcoxon).

20 Etaloniniai junginiai (kodeinas ir dekstrometorfanas)
šiam bandyme rodo tokį patį arba šiek tiek mažesnę
aktyvumą.

25 Priimant dėmesin toksiškumo duomenis, 1 junginio tera-
pinis indeksas šiame bandyme yra dešimt kartų geresnis,
negu kontrolinių junginių terapinis indeksas.

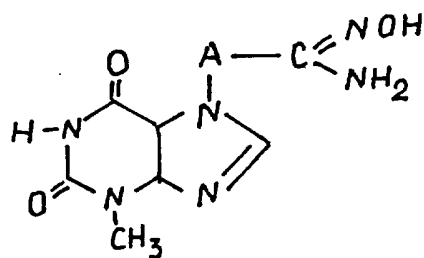
30 Kiti I bendros formulės junginiai taip pat pasižymi
stipriu kosulį raminančiu poveikiu, artimu 1 junginiui
(žr. 1 lentelę).

Siūlomas I bendros formulės junginių ir jų farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas remiasi tuo, kad

a) amidoksimas, kurio bendra formulė II:

5

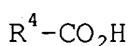
10



(II)

kurioje A turi aukščiau nurodytas reikšmes, veikiamas karboksirūgštimi, kurios bendra formulė III:

15



(III)

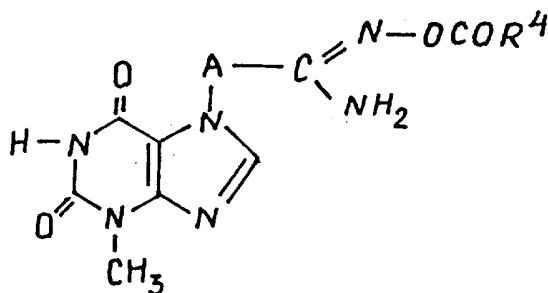
kurioje R^4 yra toks pats, kaip ir R^1 , arba yra grupė, kurią galima paversti R^1 grupe, arba jos reaktingu dariniu ir, esant reikalui, R^4 grupė pakeičiama R^1 grupe;

20

b) amidoksimas, kurio bendra formulė II, kurioje A turi aukščiau minėtas reikšmes, veikiamas karboksirūgštimi, kurios bendra formulė III, kurioje R^4 turi aukščiau minėtas reikšmes, arba jos reaktingu dariniu, ir susidaręs junginys, kurio bendra formulė IV:

25

30



(IV)

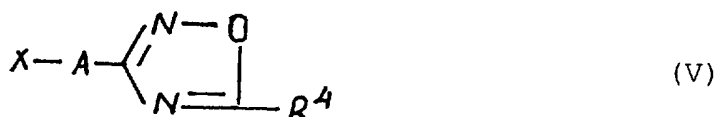
35

kurioje A ir R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, išskirtas arba neišskirtas iš reakcijos mišinio, ciklinamas dehidratacijos metodu ir, esant reikalui, R^4 pakeičiamas R^1 grupe, arba

5

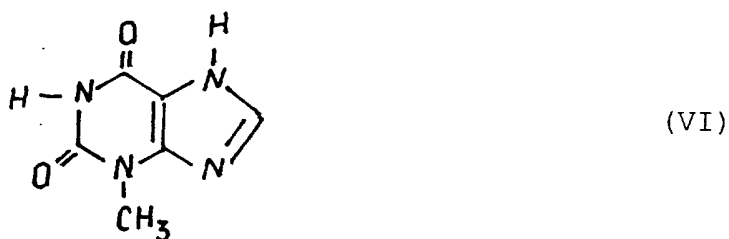
c) oksadiazolo darinys, kurio bendra formulė V:

10



kurioje R^4 ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra halogenas arba sulforūgšties esterio grupė, dalyvaujant baziniam katalizatoriui, veikiamas 3-metilksantinu, kurio formulė VI:

20

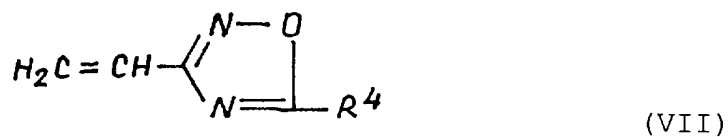


25

arba jo natrio arba kalio druska ir, esant reikalui, R^4 grupė pakeičiama R^1 grupe, arba

d) norint gauti I bendros formulės junginius, kuriuose A yra $-(CH_2)_2-$ grupė, o R^1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, olefinas, kurio bendra formulė VII:

35



kurioje R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, veikiamas 3-metilksantinu, kurio formulė VI, esant baziniam katalizatoriui, ir, esant reikalui, R^4 grupė pakeičiama R^1 grupe, ir esant reikalui, taip gautas I bendros formulės junginys paverčiamas terapiškai tinkama druska.

Pagal tinkamiausią a) gavimo būdo realizavimo variantą, amidoksimas, kurio bendra formulė II, veikiamas esteriu, kurio bendra formulė VIII:

10



kurioje R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, o R^5 yra alkilas, geriausia metilas arba etilas, dalyvaujant bazei (geriausia šarminio arba žemės šarminio metalo hidroksidui, šarminio arba žemės šarminio metalo karbonatui, arba šarminio arba žemės šarminio metalo alkoholiui, ypač natrio metilatui arba natrio etilatui), naudojant poliarinį arba nepoliarinį organinį tirpiklį ir/arba skiediklį, šildant - geriausia 50-150°C temperatūrų intervale, ypač tirpiklio ir/arba skiediklio virimo temperatūroje. Organiniais tirpikliais ir/arba skiedikliais ypač priimtini dėmesin yra alkoholiai, turintys 1-4 anglies atomus, N-alkilrūgščių amidai (kaip dimetilformamidas), aromatiniai angliavandeniliai (pavyzdžiui, benzenas, chlorbenzenas, geriausia toluenas arba ksilolas).

Naudojant nepoliarinius tirpiklius, yra tikslinga pašalinti reakcijoje susidariusį vandenį ir alkoholį aceotropinės distiliacijos būdu.

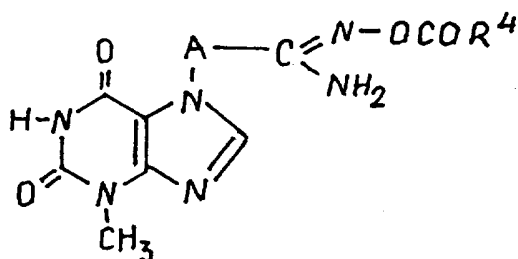
Pagal kitą iš tinkamiausių a) būdo realizavimo variantų, amidoksimas, kurio bendra formulė II, šildomas su karboksirūgštimi, kurios bendra formulė III:

35



- ir/arba atitinkamos karboksirūgšties, kurios formulė III, anhidridu organiniame tirpiklyje. Kaip organiniai tirpikliai geriausiai tinka aromatiniai angliavandeniliai. Ypač tikslinga kaip tirpiklį naudoti karboksirūgštį (arba ir/arba anhidridą), kurie yra ir acilinimo, ir ciklizacijos agentai. Acilinimą ir ciklizaciją galima atlikti 50-150°C temperatūrų intervale, ypač tinkamas yra 90-110°C temperatūrų intervalas.
- 5
- 10 a) būdo varianto atveju reakcijos trukmė, priklausomai nuo naudojamų reagentų, tirpiklių ir reakcijos temperatūros, svyruoja tarp 1/2 valandos ir 24 valandų.
- 15 Pagal b) būdo variantą geriausia acilinti rūgšties anhidridu, kurio bendra formulė $(R^4CO)_2O$, arba rūgšties halogenanhidridu, kurio bendra formulė R^4COX (kuriose R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra halogenas), ypatingai atitinkamu rūgšties chloranhidridu, esant organiniam tirpikliui ir/arba skiedikliui. Kaip reakcijos terpė geriausiai tinka acetonas, piridinas, benzenas, dimetilformamidas arba - anhidridų atveju - anhidrido perteklius, eteriai, turintys 2-4 anglies atomus, dioksanas, halogeninti angliavandeniliai, geriausia dichlormetanas arba chloroformas. Jeigu alkilavimo agentu naudojami rūgšties halogenanhidridai, tikslinga panaudoti neorganines arba organines rūgštis surišančias medžiagas. Šiam tikslui naudojami neorganiniai junginiai (tokie kaip šarminių ir žemės šarminių metalų karbonatai, pavyzdžiui, natrio, kalio arba kalcio karbonatai, bikarbonatai, kaip natrio bikarbonatas) arba organiniai junginiai (tokie kaip tretiniai aminai, geriausia piridinas arba trietilaminas). Jeigu acilinimui naudojamas junginys, kuris turi bazinę R^4 grupę, sudaręs junginys, kurio formulė IV:
- 20
- 25
- 30

5



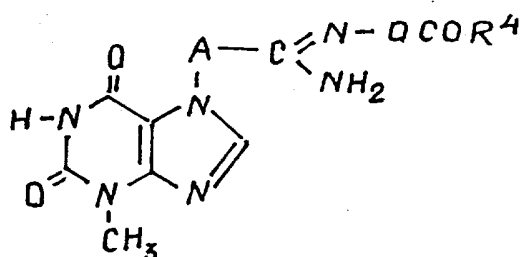
(IV)

10 gali būti rūgštį surišančiu junginiu.

Pagal b) būdo variantą 1,2,4-oksadiazolo žiedas gaunamas pirolizės metodu. Pirolizė atliekama, esant arba nesant poliarinio organinio tirpiklio ir/arba vandens, ir/arba nepoliariniuose tirpikliuose ir/arba skiedikliuose.

Junginio, kurio bendra formulė IV:

20



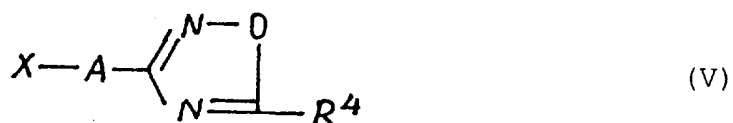
(IV)

25

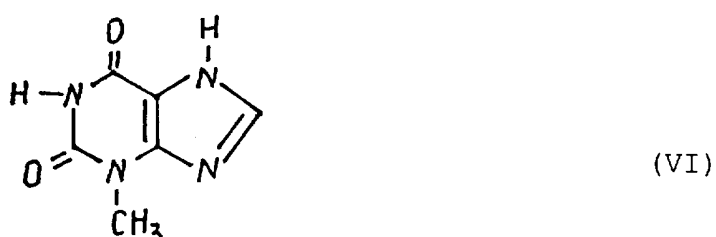
ciklinimą geriausia atlikti, esant optimaliai pH reikšmei 6-8; šią reikšmę galima gauti, panaudojant neorganines arba organines medžiagas (geriausia natrio karbonatą arba trietilaminą).

Ypatingai gerai tinka Britono-Robinsono buferis. Vandenyje tirpių IV bendros formulės junginių ciklinimą galima sėkmingai atlikti vandenyje, kai pH yra 7.

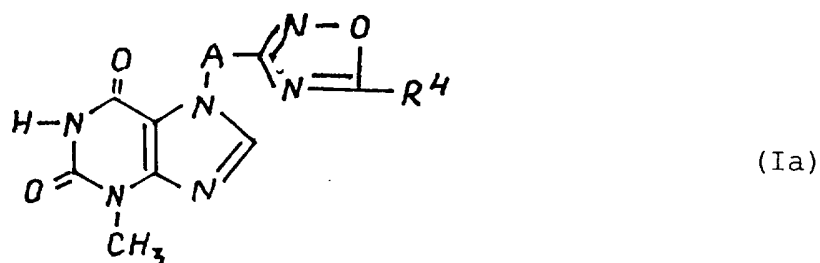
Pagal c) būdo variantą, junginiai, kurių bendra formulė V:



kurioje X yra halogenas arba sulforūgšties esterio grupė, veikiami 3-metilksantinu, kurio formulė VI:

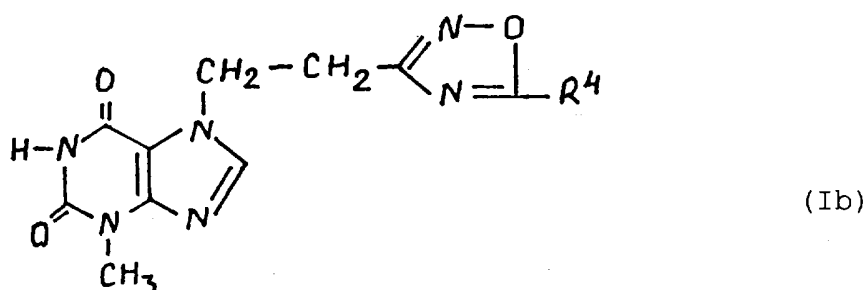


geriausia šildant organiniame tirpiklyje ir/arba skiediklyje (ypatingai dimetilformamide arba alkoholiuose, geriausia butanolyje), dalyvaujant neorganinei bazei (pavyzdžiui, šarminio metalo hidroksidui, ypač natrio arba kalio hidroksidui), arba šarminiams karbonatams (pavyzdžiui, natrio arba kalio karbonatui ir t.t.), arba organinei bazei (pavyzdžiui, piridinui, trietilaminui, piperidinui), arba 3-metilksantino, kurio formulė VI, natrio arba kalio druska tirpale arba suspensijoje. Gautuose junginiuose, kurių formulė Ia:

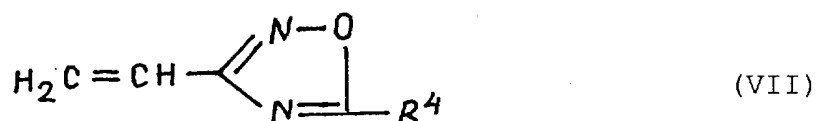


R⁴ grupę galima pakeisti R¹ grupe.

Pagal d) būdo variantą, junginiai, kurių bendra formulė Ib:



kurie sudaro specialią I bendros formulės junginių po-
grupe, kurioje A = $-(CH_2)_2-$, gaunami kaitinant junginį,
15 kurio bendra formulė VII:



su 3-metilksantinu, dalyvaujant baziniam katalizatoriui -
geriausia ketvirtinio amonio hidroksidui, ypač trito-
nui-B - organiniame tirpiklyje ir/arba skiediklyje, ir,
25 esant reikalui, R⁴ grupė pakeičiama R¹ grupe.

Pradiniai 3-metilksantin-7-ilalkankarboksirūgšties ami-
doksimai, kurių bendra formulė II, naudojami a) ir b)
30 būdų variantuose, gali būti gaunami žinomais būdais,
veikiant atitinkamus 3-metilksantin-7-ilkarboksirūgš-
ties nitrilus hidroksilaminu, reakcijos mišinį šildant
metanolyje arba etanolyje, arba metanolio arba etanolio
vandeniniame tirpale.

35

Pradiniai oksadiazolo dariniai, kurių bendra formulė V,
naudojami c) būdo variante gali būti gaunami žinomais

būdais iš atitinkamų 3-(ω -oksialkil)-1,2,4-oksadiazolų, veikiant juos tionilo chloridu, tozilo chloridu arba mezilo chloridu (J. Chem. Res. (M) 1979, 801).

- 5 Pradiniai olefinai, kurių bendra formulė VII, naudojami d) būdo variante, taip pat gaunami žinomais būdais (J. Chem. Res. (M), 1979, 801).

- 10 Junginiai, kurių bendra formulė Ia ir IV, kur R^1 arba R^4 yra halogenintas alkilas, gali būti gaunami žinomu būdu (Vengrijos patentas Nr. 186 607) iš atitinkamų halogenalkankarboksirūgščių chloranhidridų ir II bendros formulės amidoksimų. Junginiai, kurių bendra formulė I, kuriuose R^1 yra aminoalkilas, be a) būdo varianto, gali
15 būti gaunami žinomais būdais taip pat ir iš junginių, kurių formulės Ia ir IV, kuriose R^4 yra halogenintas alkilas, pakeičiant halogeną atitinkamais aminais arba pakeičiant ir ciklinant.

- 20 Toliau, išradimo objektas yra farmaciniai preparatai, kuriuose veikliąja medžiaga yra I bendros formulės junginys arba jo terapiškai tinkama adityvinė druska. Šie farmaciniai preparatai gali būti gaminami farmacijos pramonėje įprastais būdais. Veiklioji medžiaga
25 gali būti įvesta į įprastas formas (pavyzdžiui, sirupus, tabletes, dražė, kapsules, žvakutes, tirpalus injekcijoms ir t.t.). Pagal išradimą, šie farmaciniai preparatai turi įprastus kietus arba skystus nešėjus, skiediklius, inertinius užpildus, pagalbines medžiagas
30 ir t.t.

- Veikliosios medžiagos kiekis farmaciniuose preparatuose, pagal išradimą, yra nuo 0,1 iki 100 %, geriausia apie 1-30 %. Paros dozė, priklausomai nuo vaisto paskyrimo būdo, paciento amžiaus ir svorio ir t.t., yra
35 apie 2-2000 mg.

Atskiras išradimo detales galima rasti žemiau duoduose pavyzdžiuose, kurie neriboja išradimo apimties.

A. Junginių sintezės pavyzdžiai

5

1 pavyzdys

35,0 g (0,25 molio) 3-metilksantino (Chem. Ber., 83, 209 (1950)) ištirpinama 31,4 ml (0,25 molio) 10 % natrio hidroksido tirpalo; po kelių minučių prasideda kristalizacija. Vanduo nudistiliuojamas, esant sumažintam slėgiui, o vandens pėdsakai pašalinami aceotropine distiliacija su toluenu. Liekana suspenduojama 350 ml dimetilformamido ir 100°C temperatūroje, maišant, sulaušinamas 18,9 g (0,25 molio) chloracetonitrilo tirpalas 80 ml dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas dar vieną valandą 100°C temperatūroje, karštas mišinys filtruojamas, nuosėdos (natrio chloridas) plaunamos karštu dimetilformamidu ir kartu supilti tirpalai sausai nugarinami vakuume. Liekana trinama su 100 ml acetono, kristalai nufiltruojami ir gerai perplaunami acetonu. Taip gautas 7-cianometil-3-metilksantinas gali būti naudojamas tolesnėje sintezėje; lyd. temp.: 285-287°C

25

2 pavyzdys

I 3,2 g hidroksilamino hidroklorido tirpalą 36 ml vandens dalimis pridedama 2,5 g natrio karbonato. I gautą tirpalą pridedama 10,0 g 7-cianometil-3-metilksantino ir 30 ml etanolio. Reakcijos mišinys maišomas 3 valandas 80°C temperatūroje, po to atšaldomas. Iškritęs 2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksidoksimas nufiltruojamas ir perplaunamas nedideliu kiekiu šalto vandens. Išeiga 11,0 g (86 %). Lyd. temp.: > 320°C. ¹H-BMR (DMSO-d₆): 3,35 (s, 3H, 3-Me); 4,85 (s, 2H, NCH₂-); 8,03 (s, 1H, 8-H); 9,79 (s, 1H, N-OH); 11,21 (pl. s, 1H, 1-NH).

3 pavyzdys

Mišinys iš natrio etilato, gauto iš 6,76 g natrio ir 290 ml bevandenio etanolio, 35,0 g 2-(3-metilksantin-7-il)acetamidoksimo ir 43 ml etilacetato šildomas iki virimo, maišant, 4 valandas. Karštas reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama 200 ml vandens. 10 % druskos rūgštimi nustatomas tirpalo pH 7. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas ir du kartus perkristalinamas iš vandens. Gaunama 18,0 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono; lyd. temp.: 262-264°C. ¹H-BMR (DMSO-d₆): 2,57 (s, 3H, 5-Me); 3,37 (s, 3H, 3-Me); 5,66 (s, 2H, -CH₂); 8,18 (s, 1H, 6-H); 11,19 (pl. s, 1H, 1-NH).

4 pavyzdys

3,76 g (20 molių) 3-metiksantin-natrio, 100 ml dimetilformamido ir 2,60 g (19,6 molio) mišinys maišomas 100°C temperatūroje 1,5 valandos. Karštas reakcijos mišinys nufiltruojamas ir į filtratą pridedama 5 ml metanolio. Gaunama 3,65 g 3,7-dimetil-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purino-2,6-diono; išeiga 69 %; lyd.: 262-264°C.

5 pavyzdys

2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo tirpalas ir 45 ml acto rūgšties anhidrino maišoma 10 minučių 140°C temperatūroje. Atšaldytas tirpalas praskiedžiamas vandeniu iki 10 kartų didesnio tūrio ir maišomas 30 minučių. Iškritęs 0-acetil-2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimas nufiltruojamas ir perplaunamas nedideliu kiekiu metanolio. Gaunama 3,60 g produkto, kurio lyd. temp.: > 220°C (skyla).

^1H -BMR (DMSO- d_6): 2,01 (s, 3H, OAc), 3,34 (s, 3H, 3-Me), 4,97 (s, 2H, NCH_2 -), 6,70 (pl. s, 2H, NH_2), 8,07 (s, 1H, 6-H), 11,24 pl. s, 1H, 1-NH).

5 **6 pavyzdys**

2,0 g 0-acetil-2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo maišoma 160 ml Britono-Robinsono buferio (pH = 7) ir 200 ml dimetilformamido mišinyje 6 valandas 95°C temperatūroje. Reakcijos mišinys nugarinamas vakuume. Iš-kristalinius liekana iš vandens, gaunama 1,22 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil/-1H-purin-2,6-diono; lyd. temp.: 262-264°C.

15 **7 pavyzdys**

2,38 g 2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo tirpalas 40 ml bevandenio acetono, esant 0,86 g natrio bikarbonato, acilinamas 1,13 g chloracetilchlorido tirpalu 20 5,0 ml acetono. Gaunama 2,1 g 0-chloracetil-2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo. Produktas džiovinamas iki pastovaus svorio 105°C temperatūroje ir 133 Pa slėgyje 40 minučių. Liekana perkristalinama iš metanolio. Gaunama 1,6 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-chlor-25 ametil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono.

8 pavyzdys

a) 1,5 g 3-/(metilksantin-7-il)-metil/-5-chlormetil-30 1,2,4-oksadiazolo, 10 ml dietilamino ir 10 ml tolueno mišinys uždaroje kolboje maišomas magnetiniu maišikliu, šildant vandens vonioje 8 valandas. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana perplaunama vandeniu, tirpinama 5 ml karšto etanolio ir nuskaidrinama, panaudojant 35 aktyvuotą anglių. Panaudojant vandenilio chlorido etanolinį tirpalą, pagaminamas hidrochloridas, kuris perkristalinamas iš vandens. Gaunama 1,4 g 3,7-dihidro-3-

metil-7-/(5-dietilaminometil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono hidrochlorido.

- b) 1,41 g 0-chloracetil-2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo, gauto pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką, ištirpinto 15 ml tolueno, intensyviai maišant, sulaušinama į 1,5 ml dietilamino. Reakcijos mišinys šildomas iki virimo 3 valandas, po to nugarinamas. Liekana perplaunama vandeniu. Hidrochloridas pagaminamas, panaudojant vandenilio chlorido etanolinį tirpalą, ir perkristalinamas iš vandens. Gaunama 1,2 g 3,7-dichidro-3-metil-7-/(5-dietilaminometil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono hidrochlorido.
- c) 2,38 g 2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo 20 ml piridino, maišant žemesnėje negu 20°C temperatūroje, veikiama 3,0 g dietilaminoacetilchlorido. Reakcijos mišinys šildomas vandens vonioje 2 valandas ir nugarinamas. Liekana perplaunama vandeniu. Panaudojant vandenilio chlorido etanolinį tirpalą, gaminamas hidrochloridas ir perkristalinamas iš vandens. Gaunama 2,1 g 3-/(3-metilksantin-7-il)-metil/-5-fietilaminometil-1,2,4-oksadiazolo hidrochlorido.
- d) Mišinys iš 2,38 g 2-(3-metilksantin-7-il)-amidoksimo, 200 ml tolueno, 1,36 g natrio etilato ir 3,46 g β-dietilaminopropano rūgšties etilo esterio kolboje, prie kurios prijungtas vandens surinktuvas, maišant, šildomas iki virimo temperatūros 12 valandų. Po to reakcijos mišinys nugarinamas vakuume, nustatoma pH=7, nuosėdos perplaunamos vandeniu ir džiovinamos. Panaudojant etanolinį HCl tirpalą, pagaminamas hidrochloridas. Gaunama 2,0 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-dietilaminometil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono hidrochlorido.

9 pavyzdys

2,38 g 2-(metilksantin-7-il)-acetamidoksimo 25 ml etanolio, maišant, šildoma iki virimo temperatūros 20 valandų su 0,45 g natrio tirpalu 25 ml etanolio ir 3,12 g cikloheksankarboksi rūgšties etilo esterio. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana sumaišoma su vandeniu ir nustatoma pH = 7. Liekana perkristalinama iš vandens ir etanolio mišinio. Gaunama 2,51 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono; lyd. temp.: 245-248°C.

10 pavyzdys

2,38 g 2-(3-metilksantin-7-il)-acetamidoksimo veikiamo 3,28 g fenilacto rūgšties etilo esterio ir natrio etilatu etanolyje pagal 9 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 2,7 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-benzil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-diono.

11 pavyzdys

2,52 g 3-(metilksantin-7-il)-propano rūgšties amidoksimo 4 ml etilacetato šildoma iki virimo 5 valandas su 0,46 g natrio tirpalu 25 ml etanolio. Karštas reakcijos mišinys nufiltruojamas, filtratas nugarinamas, liekana tirpinama 20 ml vandens ir nustatoma pH = 7. Nuosėdos perkristalinamos iš vandens. Gaunama 1,7 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/(2-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-etan-1-il/-1H-purin-2,6-diono; lyd. temp.: 258-260°C

12 pavyzdys

2,52 g 3-(3-metilksantin-7-il)-propiono rūgšties amidoksimo, 25 ml toluolo, 1,12 g kalio hidroksido miltelių ir 3,70 g β-piperidinpropano rūgšties etilo esterio mišinys kolboje, prie kurios prijungtas vandens

surinktuvas, šildomas iki virimo 10 valandų. Po to reakcijos mišinys nugarinamas, liekana tirpinama vandenyje, nustatoma pH = 7 ir iškritusios nuosėdos perplaunamos vandeniu. Hidrochloridas pagaminamas etanolyje. Gaunama 2,6 g 3,7-dihidro-3-metil-7-{2-/5-(2-piperidinoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il/-etan-1-il}-1H-purin-2,6-diono hidrochlorido.

13 pavyzdys

10

2,66 g 4-(3-metilksantin-7-il)-sviesto rūgšties amidoksimo tirpalas 4,0 ml etilacetato šildomas iki virimo 6 valandas su 0,46 g natrio tirpalu 25 ml etanolio. Reakcijos mišinys apdorojamas pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,8 g 3,7-dihidro-3-metil-7-/3-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-propan-1-il/-1H-purin-2,6-diono.

15

14-34 pavyzdžiai

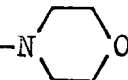
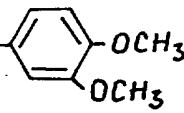
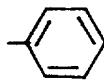
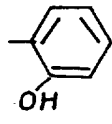
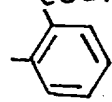
20

2 lentelėje išvardinti junginiai gaunami pagal aukščiau aprašytas metodikas. 2 lentelėje duota pavyzdžio Nr., A ir R¹ reikšmės ir metodas.

25 2 lentelė

Pvz. Nr.	A	R ¹	Metodas (pvz. Nr.)
1	2	3	4
14	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	3
15	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	3
16	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	3
17	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	4
18	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	3

2 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4
19	$-\text{CH}_2-$	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$	3
20	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	8
21	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	8
22	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-$ 	3
23	$-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	3
24	$-\text{CH}_2-$		3
25	$-\text{CH}_2-$		3
26	$-\text{CH}_2-$		6
27	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$(\text{C}_2\text{H}_5)\text{NCH}_2-$	8
28	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	8
29	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	8
30	$-(\text{CH}_2)_3-$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	8
31	$-(\text{CH}_2)_3-$	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	8
32	$-(\text{CH}_2)_4-$	CH_3-	4

2 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4
33	$-(\text{CH}_2)_4-$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	8
34	$-(\text{CH}_2)_4-$	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	8

B. Receptūrų pavyzdžiai

5

35 pavyzdys

a) Tabletės

<u>Komponentės</u>	<u>Kiekis</u>
3-/(3-metilksantin-7-il)-metil/- 5-metil-1,2,4-oksadiazolas	10,0
Kviečių krakmolas	130,0
Kalcio fosfatas	199,0
Magnio stearatas	1,0
Bendras svoris 340,0	

10

Aukščiau minėtos komponentės sumaišomos, mišinys sumalamas ir presuojama 1000 tablečių. Vienos tabletės svoris - 340 mg, veikliosios medžiagos kiekis tabletėje - 10 mg.

15

b) Prolonguoto veikimo dražė

<u>Komponentės</u>	<u>Kiekis</u>
3-/(3-metilksantin-7-il)-metil/- 5-metil-1,2,4-oksadiazolas	50,0
Karboksimetilceliuliozė	300,0

Stearino rūgštis	20,0
Celiuliozės acetatftalatas	30,0
Bendras svoris 400,0	

- Veiklioji medžiaga, karboksimetilceliuliozė ir stearino rūgštis gerai sutrinama su celiuliozės acetatftalato tirpalu 200 ml etilacetato ir presuojama dražė po 400 mg.
- 5 Dražė branduoliukai padengiami žinomu būdu vandeniniu polivinilpirolidono tirpalu, kuriame yra 5 % cukraus. Veiklosios medžiagos kiekis dražė yra 50 mg.

c) Sirupas

10

<u>Komponentės</u>	<u>Kiekis</u>
3-/3-(3-metilksantin-7-il)-propan-1-il/-5-(2-dietilaminoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazolo hidrochloridas	5 g
Citrinų sirupas	200 ml
Benzoinės rūgšties tirpalas	20 ml
Vanduo	100 ml
Cukraus sirupas	iki 1000 ml

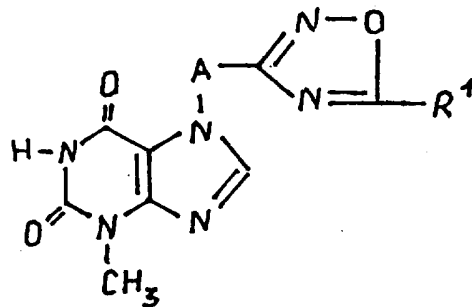
- Veiklioji medžiaga ištirpinama šiltame vandenyje. Pridėjus 500 ml cukraus sirupo, pridedamos kitos komponentės ir mišinys praskiedžiamas cukraus sirupu iki
- 15 1000 ml. Gautame sirupe yra 5 mg/ml veiklosios medžiagos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Oksadiazolalkilpurino darinių, kurių bendra formulė I:

5

10



(I)

15

kurioje

A yra C_{1-4} -alkileno grupė;

20

R^1 yra C_{1-6} -alkilas, oksialkilas, halogenintas alkilas, karboksialkilas, C_{5-6} -cikloalkilas, aminoalkilas, kurio bendra formulė $-(CH_2)_n-NR^2R^3$, kur n yra 1-3; R^2 ir R^3 yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas arba kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5- arba 6-narių ciklą, ir, esant reikalui, turi antrą azoto atomą arba deguonies atomą heterocikliniame žiede; arba

25

R^1 gali būti taip pat fenilas, oksifenilas, karboksifenilas, benzilas arba dimetoksibenzilas,

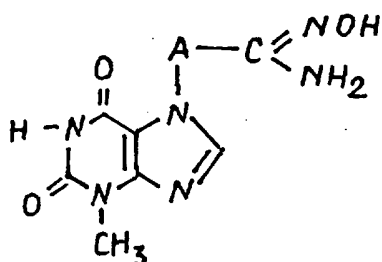
30

ir jų farmaciškai tinkamų rūgščių adityvinių druskų, bei druskų, sudarytų su neorganinėmis bazėmis, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) amidoksimas, kurio bendra formulė II:

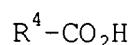
35

5



(II)

10 kurioje A turi aukščiau nurodytas reikšmes, veikiamas karboksirūgštimi, kurios bendra formulė III:

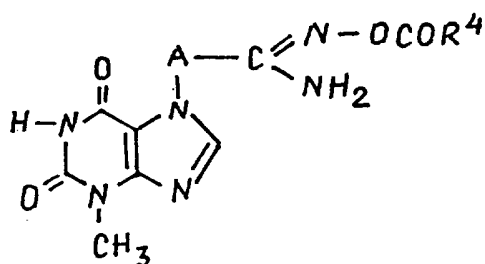


(III)

15 kurioje R^4 yra toks pats, kaip R^1 , arba yra grupė, pakeičiama R^1 -grupe, arba jos reaktingais dariniais, ir, esant reikalui, R^4 -grupė pakeičiama R^1 -grupe; arba

20 b) amidoksimas, kurio bendra formulė II, kurioje A turi aukščiau nurodytas reikšmes, veikiamas karboksirūgštimi, kurios bendra formulė III, kurioje R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba jos reaktingu dariniu ir susidaręs junginys, kurio bendra formulė IV:

25



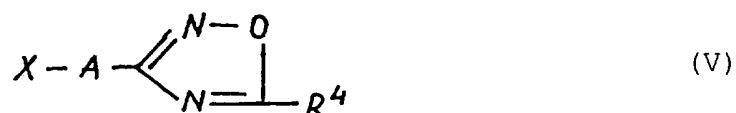
(IV)

30

35 kurioje A ir R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, išskirtas arba neišskirtas iš reakcijos mišinio, ciklinamas dehidratacijos metodu ir, esant reikalui, R^4 -grupė pakeičiama R^1 -grupe; arba

c) oksadiazolo darinys, kurio bendra formulė V:

5



kurioje R^4 ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X
yra halogenas arba sulforūgšties esterio grupė, da-
lyvaujant baziniam katalizatoriui, veikiamas 3-metil-
ksantinu, kurio formulė VI:

15



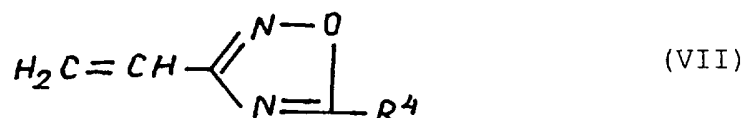
20

arba jo natrio arba kalio druska ir, esant reikalui,
 R^4 -grupė pakeičiama R^1 -grupe; arba

25

d) norint gauti I bendros formulės junginius, kuriuose
A yra $-(CH_2)_2-$ grupė ir R^1 turi aukščiau nurodytas
reikšmes, olefinas, kurio bendra formulė VII:

30



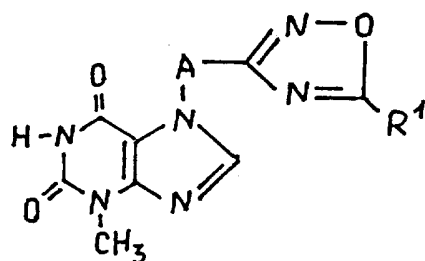
35

kurioje R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, veikiamas
3-metilksantinu, kurio formulė VI, esant baziniam kata-

lizatoriui, ir, esant reikalui, R^4 -grupė pakeičiama R^1 -grupe;

ir, esant reikalui, taip gauti junginiai, kurių bendra formulė I, paverčiami jų terapiškai tinkamomis druskomis.

2. Junginiai, kurių formulė I:



(I)

kurioje A ir R^1 turi 1 punkte, nurodytas reikšmes, ir jų terapiškai tinkamos druskos.

3. Junginiai pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra:

3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;

3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(etan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;

3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-propan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il/-metil/-1H-purin-2,6-dionas;

3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(butan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;

- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(pentan-1-il)-1,2,4-oksadia-
zol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 5 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(propan-2-il)-1,2,4-oksadia-
zol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-cikloheksil)-1,2,4-oksadia-
zol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 10 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-chlormetil-1,2,4-oksadiazol-
3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(2-hidroksietanil)-1,2,4-ok-
sadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 15 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-dietilaminometil-1,2,4-oksa-
diazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-piperidinometil-1,2,4-oksa-
diazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 20 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-morfolinometil-1,2,4-oksa-
diazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-benzil-1,2,4-oksadiazol-3-
il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 25 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(3,4-dimetoksibenzil)-1,2,4-
oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 30 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-(3-karboksipropan-1-il)-
1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-/(5-fenil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-
metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 35

- 3,7-dihidro-3-metil-7-(5-(2-oksifenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 5 3,7-dihidro-3-metil-7-(5-(2-karboksifenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-(2-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-etan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 10 3,7-dihidro-3-metil-7-(2-(5-dietilaminometil-1,2,4-oksadiazol-3-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-(2-(5-piperidinometil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-etan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 15 3,7-dihidro-3-metil-7-(2-(5-(2-piperidinoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-etan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-(2-(5-(2-dietilaminoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-etan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 20 3,7-dihidro-3-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-propan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-(3-(2-dietilaminoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-propan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 25 3,7-dihidro-3-metil-7-(3-(5-(2-piperidinoetan-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-propan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 30 3,7-dihidro-3-metil-7-(4-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-butan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 3,7-dihidro-3-metil-7-(4-(5-(2-dietilaminoetanil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-butan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas;
- 35

3,7-dihidro-3-metil-7-/4-(5-(2-piperidino)-etan-1-il)-
1,2,4-oksadiazol-3-il)-butan-1-il/-1H-purin-2,6-dionas.

4. Farmaciniai preparatai, b e s i s k i r i a n t y s
5 tuo, kad juose yra junginiai pagal 2 punktą, kurių
bendra formulė I, kurioje A ir R¹ turi 1 punkte nu-
rodytas reikšmes, arba jų terapiškai tinkamos druskos.