



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1587 76

Int.Cl.³

3(51) **C 07 D473/04**

C 07 D233/88

C 07 D239/54

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2295 594
(31) 3431/80-3

(22) 28.04.81
(32) 02.05.80

(44) 02.02.83
(33) CH

(71) siehe (73)
(72) PHILIPPOSSIAN, GEORGES;CH;ENSLIN, MARC;FR;
(73) SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ SA, VEVEY;CH;
(74) INTERNATIONALES PATENTBURO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DI- ODER TRIESTRSTITUIERTEN XANTHINEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von di- oder trisubstituierten Xanthinen mit neuroleptischen Eigenschaften für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuartiger Xanthine mit einem sedierenden und angstlösenden Effekt. Erfindungsgemäß werden Xanthine der Formel oder ihre physiologisch verträglichen Salze hergestellt. In der Formel bedeuten: R₁ Alkyl in C₁-C₄, Isoalkyl in C₃-C₄, CH₂-(Alkenyl in C₂-C₃) oder CH₂-(Isoalkenyl in C₃), R₃ Alkyl in C₃-C₅, Isoalkyl in C₃-C₅, CH₂-(Alkenyl in C₂-C₄), R₈ H, Methyl oder Ethyl, mit der Ausnahme, daß 1) wenn R₈ H ist, R₁ Allyl ist und 2) R₁ und R₃ nicht gleichzeitig Butyl oder Allyl sind.
— Formel —

229559 4

- 1 -

Berlin, den 17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

Verfahren zur Herstellung von di- oder trisubstituierten Xanthinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von di- oder trisubstituierten Xanthinen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Arzneimittel angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Xanthine sind für ihre Reizwirkung gegenüber dem Zentralnervensystem bekannt. Als Beispiele sind Koffein und Theophyllin zu nennen.

Einige Xanthine wurden wegen ihrer spasmolytischen Wirkung zum Beispiel in der DE-Patentanmeldung Nr. 2 713 389 oder der europäischen Patentanmeldung Nr. 7735 beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuartiger, pharmakologisch wirksamer Xanthine.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige Xanthine mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

229559 4

~~-1a~~ - 2 -

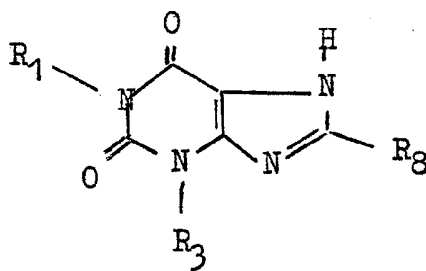
17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

Wir haben herausgefunden, daß neuartige 1,3- und 1,3,8-substituierte Xanthine im Gegensatz zu den therapeutisch eingesetzten psychostimulierenden Xanthinen einen sedierenden und angstlösenden Effekt mit bemerkenswertem Wirkungsniveau haben, ohne daß Nebenwirkungen bei den Wirkungs-dosen (ED50) für neuroleptische Wirksamkeit zu beobachten sind.

Einige unter ihnen weisen eine harntreibende, antiallergische bronchenerweiternde oder antihistaminische Nebenwirkung bei minimalen Wirkungs-dosen auf, d. h. eine Wirkung, die eine signifikante Reaktion im Grund-Screening, die deutlich höher als die Wirkungs-dosen (ED50) für die neuroleptische Wirkung ist, hervorrufen, d. h., daß diese Nebenwirkung den Wert der neuroleptischen Wirkung in keiner Weise herabsetzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Xanthine der allgemeinen Formel



(I)

229559 4

-2- -3-

17.9.1981

AP C07D/229 559/4

59 128/11

oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Formel, in der

R_1 Alkyl in C_2-C_4 , Isoalkyl in C_3-C_4 , CH_2 -(Alkenyl in C_2-C_3)
oder CH_2 -(Isoalkenyl in C_3),

R_3 Alkyl in C_3-C_5 , Isoalkyl in C_3-C_5 , CH_2 -(Alkenyl in C_2-C_4),

R_8 H, Methyl oder Ethyl ist,

mit der Ausnahme, daß 1) wenn R_8 H ist, R_1 Allyl ist und

2) R_1 und R_3 nicht gleichzeitig Butyl
oder Allyl sind.

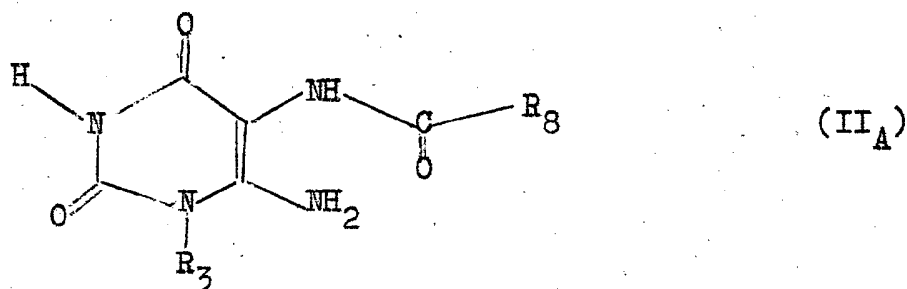
Die bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind diejenigen, bei denen R_1 Allyl, Propyl oder Isobutyl ist, R_3 Propyl, Butyl oder Isobutyl ist und R_8 Methyl ist, wobei die Verbindungen 1-Allyl-3-butyl-8-methyl-, 1-Propyl-3-butyl-8-methyl-, 1-Allyl-3-isobutyl-8-methyl-, 1,3-Diisobutyl-8-methyl-, 1,3-Dipropyl-8-methyl-, 1-Propyl-3-isobutyl-8-methyl- und 1-Allyl-3-propyl-8-methylxanthin besonders bevorzugt werden.

Die Verbindungen, bei denen R_1 Allyl ist, R_3 Butyl oder Isobutyl ist und R_8 H ist, stellen ebenfalls eine bevorzugte Kategorie dar.

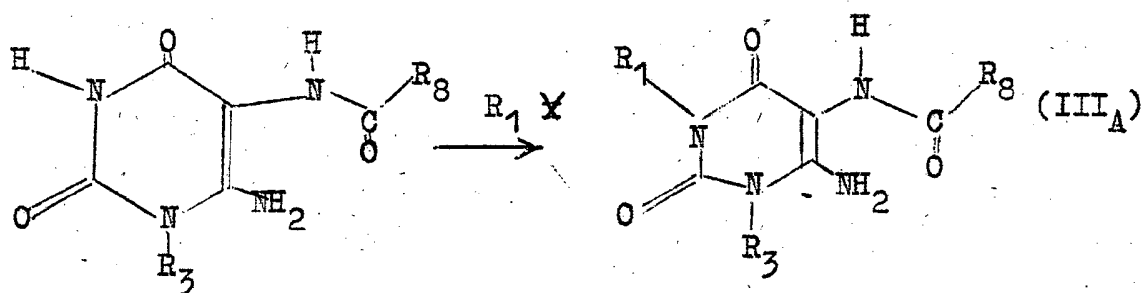
Unter physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) versteht man Salze, die diese Verbindungen mit den pharmazeutischen verträglichen Basen bilden: Es handelt sich um Salze, deren Kationen unschädlich gegenüber den tierischen Organismen sind und keine den therapeutischen Dosen eigene Nebenwirkung hervorrufen. Zu nennen sind die Salze von Alkalimetallen wie Natrium, Kalium, die Ammoniumsalze und die Salze von pharmazeutisch verträglichen, dem Fachmann bekannten Aminen. Diese Salze können hergestellt werden durch Erhitzen der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Gegenwart der geeigneten Base mit oder ohne Lösungsmittel, auf das vorzugsweise eine Umkristallisierung folgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eines der nachstehenden Verfahren hergestellt werden:

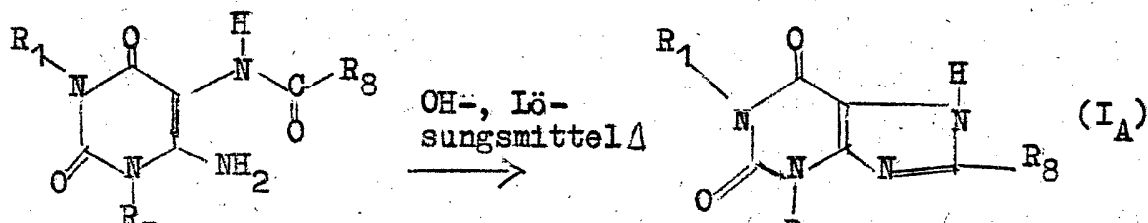
A. Es wird ein Uracil der Formel



mit einem Alkylierungsmittel der Formel R_1-X , wobei R_1 , R_3 und R_8 wie in der allgemeinen Formel (I) definiert sind, mit der Ausnahme, daß weder R_1 noch R_3 Isopropyl sein können, und wobei X ein Halogen, vorzugsweise Brom oder Mono- oder Disulfat oder p-Toluen-sulfonat in einem wechselseitigen Lösungsmittel der Reagenzien ist wie zum Beispiel Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hexamethylphosphortriamid (HMPT), bei einer Temperatur zwischen 20 und 40 °C und in Gegenwart eines alkalischen Hydroxids, zum Beispiel Natriumhydroxid in fester Form, zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 20 °C in DMF nach dem untenstehenden Reaktionsschema durchgeführt.

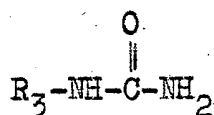


Danach wird das Produkt der allgemeinen Formel (III_A) in einer kochenden alkalischen Hydroxidlösung nach dem untenstehenden Reaktionsschema cyclisiert:

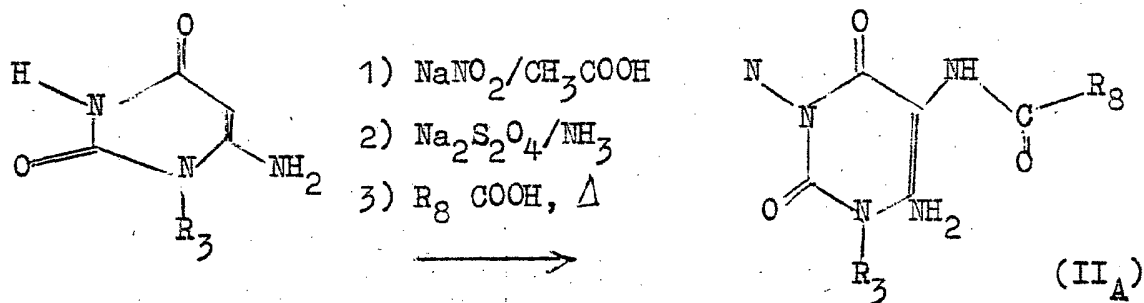


Obwohl es möglich ist, das Derivat der allgemeinen Formel (III_A) zu isolieren, wird es vorgezogen, die Zyklisierung ohne Isolierung und Reinigung desselben direkt vorzunehmen. Zu diesem Zweck wird das Reaktionsmedium neutralisiert und das Lösungsmittel abgedampft, dann wird der Rückstand in einer alkalischen Hydroxidlösung gelöst und unter Rückfluß gekocht.

Die vorausgehenden Etappen dieses Verfahrens, das zum Ausgangsuracil der allgemeinen Formel (II_A) führt, greift auf traditionelle Methoden zurück, z. B. die von Traube (Chem. Ber. 33, 1371 und 3055, 1900) durch Reaktion des Harnstoffs



mit der Cyanessigsäure in Essigsäureanhydrid, Abdampfen des Essigsäureanhydrids und Behandlung des Rückstands mit Soda, die zum 1-Alkyl-6-aminouracil und zur Umwandlung des letzteren in eine Verbindung der allgemeinen Formel (II_A) nach dem folgenden Reaktionsschema führt:

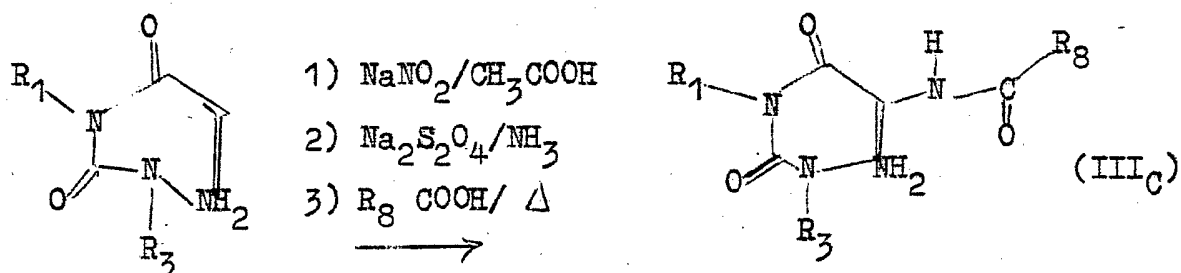


B. Als Variante des obenstehenden Verfahrens kann die Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der wenigstens 1 der Substituenten R₁ und R₃ Alkenyl oder Isoalkenyl ist, so durchgeführt werden, daß die entsprechenden gesättigten Verbindungen gewonnen werden, deren beide gleiche Gruppen Alkyl oder Isoalkyl sind. Und zwar wurde festgestellt, daß dieser Syntheseweg in dem Fall vorzuziehen ist, wo man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) erhalten will, in der

R_1 Propyl, Butyl oder Isobutyl und R_3 ein von R_1 verschiedenes Alkyl ist, insbesondere deshalb, weil die Alkylierungs-
 etappe, die zur Verbindung der allgemeinen Formel (III_B)
 führt, mit besten Ausbeuten mit einem Alkylierungsmittel vom
 Typ $\text{>C=CH-CH}_2\text{-X}$ bei dem X wie oben definiert ist, erfolgt.

Die katalytische Hydrierung der einen oder der beiden Alkenyl-
 oder Isoalkenyl-Gruppen wird in einem guten Lösungsmittel der
 Xanthine wie Methanol, Ethanol oder Ethylacetat in Gegenwart
 eines Hydrierungskatalysators, z. B. Raney-Nickel, Palladium
 auf Aktivkohle (Pd/C) oder Platinoxid durchgeführt. Man zieht
 es meist vor, Ethanol und Pd/C zu verwenden. Obwohl es möglich
 ist, unter Druck und Erhitzen zu arbeiten, zieht man die nor-
 malen Bedingungen vor, d. h. Umgebungstemperatur und Luftdruck.

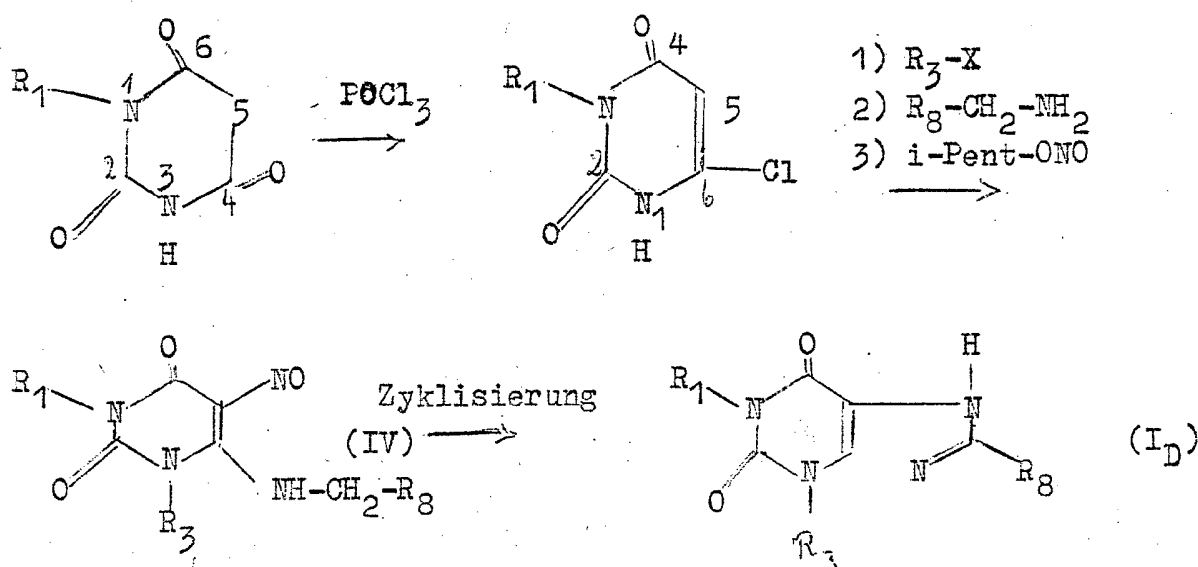
C. Entsprechend einer weiteren Variante wird es vorgezogen,
 bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel
 (I), in denen R_1 und R_3 gleich, aber von Isopropyl verschieden
 sind, von einem Harnstoff auszugehen, der in 1- und 3-Stellung
 gleich substituiert ist und der mit Cyansessigsäure in Gegen-
 wart von Essigsäureanhydrid, dann mit Soda nach der klassischen
 Synthese von Traube behandelt wird, um 1,3-Dialkyl-6-amino-
 uracil zu ergeben, das danach in eine Verbindung der allgemei-
 nen Formel (III_C) nach dem untenstehenden Reaktionsschema um-
 gewandelt wird, wodurch die Alkylierungsetappe eingespart wird:



Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (III_C) wird
 dann, wie oben angeführt, in Verbindung mit dem Verfahren A zy-
 klisiert, um die entsprechende Verbindung der allgemeinen For-
 mel (I_C) zu erhalten.

Dieses letztere Verfahren wird vor allem auf die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) angewendet, bei denen mindestens eine der R_1 und R_3 -Gruppen Isopropyl ist. Dieses Verfahren ist analog zu dem von Goldner, Dietz und Carstens zum Beispiel in Justus Liebigs Ann. Chem. 691, 142, 1966, beschrieben.

Es wird von einem monosubstituierten Harnstoff $R_1-NH-C(=O)-NH_2$ ausgegangen, den man mit dem Diethylmalonat in Ethanol in Gegenwart von Natriumethylat zur Reaktion bringt, und man erhält eine 1-substituierte Barbitursäure, die mit einem Chlorierungsmittel, zum Beispiel Phosphoroxychlorid zur Reaktion gebracht wird, um ein 6-Chloruracil zu ergeben, wobei sich der Substituent R_1 nun in 3-Stellung befindet. Das 6-Chloruracil wird danach mit einem Alkylierungsmittel R_3-X behandelt, um ein 1- R_3 , 3- R_1 -dialkylsubstituiertes Uracil zu ergeben. Letzteres ergibt in Gegenwart eines Amins der Form $R_8-CH_2-NH_2$ das 6-Amino-Derivat, das zum Beispiel durch das Isopentyl-nitrit in 5-Stellung zu Uracil der untenstehenden allgemeinen Formel (IV) nitrosiert wird. Letzteres zyklisiert entweder spontan oder durch Erhitzen zu einem Xanthin der allgemeinen Formel (I_D), wie im nachstehenden Schema angegeben ist:



Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Mischung, die eine neuroleptische Wirkstoffmenge einer Verbindung der allgemeinen Formel I in Kombination mit einer pharmazeutisch verträglichen, trägen Trägersubstanz enthält.

229559 4

-6a- - 8 -

17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

Als Wirkstoffe in den pharmazeutischen Mischungen sind insbesondere die folgenden Verbindungen wertvoll:

- 1-Allyl-3-butyl-8-methylxanthin;
- 1-Propyl-3-butyl-8-methylxanthin;
- 1-Allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin;
- 1-Propyl-3-isobutyl-8-methylxanthin;
- 1,3-Dipropyl-8-methylxanthin;
- 1,3-Diisobutyl-8-methylxanthin;
- 1-Allyl-3-propyl-8-methylxanthin;

229559 4 -7- -9-

17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

Das erfindungsgemäße Medikament kann in verschiedenen pharmazeutischen Formen vorliegen, die die gewöhnlichen Arzneiträger und Vehikel enthalten, wie Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen, und kann oral, sublingual, rektal, subkutan, intramuskulär, intravenös oder durch Inhalieren in Dosen zwischen 0,0004 und 0,04 g pro Tag verabreicht werden.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung; wenn nicht anders angegeben, sind die Mengen Gewichtsmengen:

Beispiel 1: Synthese des 1-Allyl-3-butyl-8-methylxanthins

1) 1-Butyl-6-aminouracil

Es werden 115 g (1 Mol) Butylharnstoff und 94 g (1,1 Mol) Cyanessigsäure in 200 ml Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang bei 75 bis 80 °C erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, und es werden 500 ml Ether zugesetzt. Der Niederschlag wird gesammelt, es wird mit Ether gewaschen und getrocknet.

Dieses Produkt wird in einem Gemisch von 300 ml Wasser und 150 ml Ethanol suspendiert. Es wird auf 85 °C erhitzt, und es werden langsam 75 ml einer 10%igen wäßrigen NaOH-Lösung zugesetzt. Der Feststoff löst sich auf, und kurze Zeit danach fängt das Uracil an, sich niederzuschlagen. Wenn die Zugabe beendet ist, läßt man das Ganze noch 30 Minuten lang reagieren. Es wird mit HCl auf einen pH 5 gesäuert, man läßt das Ganze abkühlen und filtriert den Niederschlag. Es wird mit Eiswasser gewaschen: 100 g Kristalle als farbloses Pulver.

2) 1-Butyl-5-nitroso-6-aminouracil

In einem Reaktionsgefäß mit magnetischem Rührwerk werden

229559 4

~~-7a~~ - 10 -

17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

91,5 g(0,5 Mol) 1-Butyl-6-aminouracil in 1 l Wasser suspendiert. Der Suspension wird eine Lösung von 38 g Natriumnitrit in 250 ml Wasser zugesetzt. Danach setzt man tropfenweise 65 ml Essigsäure unter Rühren hinzu und rührt 18 Stunden bei Umgebungstemperatur weiter.

Es wird in einem Eisbad gekühlt, und der Niederschlag wird gefiltert: 90 g lila Kristalle.

3) 1-Butyl-5,6-diaminouracil

Es werden 84,8 g (0,4 Mol) 1-Butyl-5-nitroso-6-aminouracil in 440 ml einer konzentrierten, 50 %igen wässrigen Ammoniumhydroxid-Lösung suspendiert. Diese Suspension wird auf 80 °C erhitzt. Innerhalb von 30 min und unter Rühren werden portionsweise 88 g (0,48 Mol) Natriumdithionid zugesetzt. Es wird 30 min lang bei 80 °C weitergerührt, dann 1 Nacht lang bei Umgebungstemperatur. Es wird in Eis gekühlt, der Niederschlag wird gefiltert und mit etwas Eiswasser gewaschen: 62 g Kristalle als sehr feines Pulver.

4) 1-Butyl-5-acetylamino-6-aminouracil

In einem Reaktionsgefäß mit Kühler werden 59,4 g (0,3 Mol) 1-Butyl-5,6-diaminouracil in 240 ml Essigsäure 2 Stunden lang unter Rühren unter Rückfluß gekocht. Die Essigsäure wird abgedampft, und der Rückstand wird in etwas Ethanol, das verdampft wird, aufgenommen. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis man einen halbkristallinen Rückstand erhält, der nun bis zur vollständigen Verfestigung in Ether zerrieben wird. Der Feststoff wird gefiltert und mit Ether ausgewaschen: 72 g feine, gelbliche Kristalle.

5) 1-Allyl-3-butyl-8-methylxanthin

Es werden 13,2 g (0,055 Mol) 1-Butyl-5-amino-6-acetylamino-uracil in 110 ml Dimethylformamid aufgelöst. Dieser Lösung werden unter Rühren 2,4 g (0,06 Mol) NaOH und 7,3 g (0,06 Mol) Allylbromid zugesetzt. Die Reaktion setzt sich 30 bis 60 Minuten lang bei Umgebungstemperatur fort.

Es wird mit einer konzentrierten HCl-Lösung auf einen pH 5 neutralisiert, und das Dimethylformamid wird abgedampft. Der ölige Rückstand wird in 40 ml einer 10 %igen NaOH-Lösung aufgelöst, und diese Lösung wird 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Es wird auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Dichlormethan (2 x 10 ml) gewaschen und der pH 5 mit einer konzentrierten HCl-Lösung eingestellt. Der Niederschlag wird mit Dichlormethan (3 x 20 ml) extrahiert, dann trocknet man diese Lösung und verdampft: 6,5 g dunkelrote Kristalle.

Dann bleicht man durch Behandlung mit Aktivkohle in kochendem Ethanol 1 Stunde lang. Es wird in einem Ethanol/Wasser-Gemisch 1/1 umkristallisiert: wattige farblose Kristalle.

Schmelzpunkt (F.): 170 - 171 °C

Kernresonanzspektrum des Kohlenstoffs (C-NMR): siehe nachstehende Tabelle 2.

Beispiel 2 - 10

Unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise werden die Verbindungen hergestellt, indem die geeigneten, die Gruppen R_1 , R_3 und R_8 enthaltenden Reagenzien verwendet werden: der monosubstituierte Harnstoff in der Etappe 1, die Carboxylsäure in der Etappe 4 und das Alkylierungsmittel in der Etappe 5, wie in Tabelle 1 angegeben wird. In der Tabelle 2 stehen das Umkristallisierungslösungsmittel, die Schmelzpunkte und die NMR-Werte des Kohlenstoffs.

- 10 - 43 -

Tabelle 1

Beispiele	Verbindung	Harnstoff (Etappe 1)	Säure (Etappe 4)	Alkylierungsmittel (Etappe 5)
2	1-Allyl-3-butylxanthin	Butylharnstoff	Ameisensäure	Allylbromid
3	1-Allyl-3-isobutylxanthin	Isobutylharnstoff	Ameisensäure	Allylbromid
4	1-Allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin	Isobutylharnstoff	Essigsäure	Allylbromid
5	1-Allyl-3-butyl-8-ethylxanthin	Butylharnstoff	Propionsäure	Allylbromid
6	1-Allyl-3-propyl-8-methylxanthin	Propylharnstoff	Essigsäure	Allylbromid
7	1-Allyl-3-isopentyl-8-methylxanthin	Isopentylharnstoff	Essigsäure	Allylbromid
8	1-Ethyl-3-butyl-8-methylxanthin	Butylharnstoff	Essigsäure	Diethylsulfat
9	1,8-Diethyl-3-butylxanthin	Butylharnstoff	Propionsäure	Diethylsulfat
10	1-Butyl-3-allyl-8-methylxanthin	Allylharnstoff	Essigsäure	Butyl-p-toluen- sulfonat

Beispiel 11: Synthese von 1-Propyl-3-butyl-8-methylxanthin

In einen Hydrierapparat wird eine Lösung von 5 g 1-Allyl-3-butyl-8-methylxanthin (Beispiel 1) in 100 ml Ethanol gegeben, und es werden 500 mg Pd 10 %/C zugesetzt. Es wird bei Umgebungstemperatur T solange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wird (ungefähr 1 Stunde). Das Gemisch wird heiß gefiltert, der Niederschlag wird mit Ethanol gewaschen, und das Lösungsmittel des Filtrats wird abgedampft: 5 g farblose Kristalle. Es wird in Methanol umkristallisiert.
F: 174-175 °C. C-NMR (Tabelle 2)

Beispiele 12 und 13

Unter Anwendung des Verfahrens des Beispiels 11 wird hergestellt:

1-Propyl-3-isobutyl-8-methylxanthin ausgehend von 1-Allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin (Beispiel 4),

und 1-Butyl-3-propyl-8-methylxanthin ausgehend von 1-Butyl-3-allyl-8-methylxanthin (Beispiel 10).

Der Schmelzpunkt, das Umkristallisationslösungsmittel und die NMR-Werte des Kohlenstoffs dieser Verbindungen stehen in der nachfolgenden Tabelle 2.

Beispiel 14: Herstellung des 1,3-Dipropyl-8-methylxanthins1) 1,3-Dipropyl-6-aminouracil

Es werden 37,5 g (0,26 Mol) 1,3-Dipropylharnstoff und 22,5 g (0,26 Mol) Cyanessigsäure in 125 ml Essigsäureanhydrid zwei Stunden lang bei 70 °C erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wird abgedampft: ungef. 90 g öliger Rückstand.

Diesem Rückstand werden langsam unter Rühren 290 ml einer wässrigen 10 %igen NaOH-Lösung zugesetzt. Das Gemisch erwärmt sich und das Öl löst sich auf. Bald danach bildet sich ein Niederschlag. Man läßt das Ganze auf Umgebungstemperatur T abkühlen, der Niederschlag wird gefiltert, es wird mit Wasser gewaschen und es wird getrocknet: 55 g leicht gelbes kristallines Pulver.

2) 1,3-Dipropyl-5-nitroso-6-aminouracil

Diese Verbindung wird auf die gleiche Weise hergestellt wie in Beispiel 1, Etappe 2.

3) 1,3-Dipropyl-5,6-diaminouracil

Diese Verbindung wird gemäß der Beschreibung des Beispiels 1.3. hergestellt.

4) 1,3-Dipropyl-5-acetylamino-6-aminouracil

Diese Verbindung wird nach der Beschreibung des Beispiels 1.4. hergestellt.

5) 1,3-Dipropyl-8-methylxanthin

Es werden 15 g 1,3-Dipropyl-5-acetylamino-6-aminouracil (4) in 150 ml einer 10 %igen wässrigen NaOH-Lösung 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird abgekühlt, und es wird mit konzentrierter HCl bis zu dem pH 2 gesäuert. Der entstandenen Niederschlag wird gefiltert, es wird mit Wasser gewaschen und getrocknet: 13 g dunkelrote Kristalle.

Es wird durch Behandlung mit Aktivkohle in einem Ethanol/Wasser-Gemisch 1/1 1 Stunde lang gebleicht. Es wird in einem Gemisch der gleichen Zusammensetzung umkristallisiert: wattige farblose Kristalle. F = 202-203 °C, C-NMR (Tabelle 2).

Beispiel 15

Unter Anwendung des Verfahrens des Beispiels 14 und ausgehend von 1,3-Diisobutylharnstoff wird hergestellt:

1,3-Diisobutyl-8-methylxanthin

Schmelzpunkt, Umkristallisierungslösungsmittel und C-NMR-Werte sind in der nachstehenden Tabelle 2 angegeben.

Beispiel 16: Herstellung von 1-Isopropyl-3-butyl-8-methylxanthin1) 1-Isopropylbarbitursäure

Es werden 13,8 g (0,6 Mol) Natrium in 250 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. Dieser Lösung werden 61,2 g (0,46 Mol) Diethylmalonat und 47,3 g Isopropylharnstoff (0,46 Mol) zugesetzt. Dieses Gemisch wird 7,5 Stunden bei 120 °C (Temperatur des Bades)

erhitzt. Das Ganze wird abgekühlt, und es wird langsam eine Lösung aus konz. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ 1/4 bis zur Auflösung des während der Reaktion entstandenen Niederschlags zugesetzt. Diese Lösung wird bis zur Bildung eines Niederschlags verdampft und man läßt das Ganze bei 0°C stehen. Der Niederschlag wird gefiltert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet: 75 g farblose Kristalle.

2) 3-Isopropyl-6-chloruracil

Auf 75 g (0,44 Mol) 1-Isopropyl-barbitursäure läßt man langsam 350 ml Phosphoroxychlorid, das 15 ml Wasser enthält, laufen. Wenn sich die heftige exothermische Reaktion beruhigt hat, wird noch 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige POCl_3 wird durch Vakuumverdampfung ausgetrieben, und der ölige Rückstand wird in Eis gegossen. Der so gewonnene Niederschlag wird gefiltert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet: 55 g gelbliche Kristalle.

3) 1-Butyl-3-isopropyl-6-chloruracil

Einer Lösung von 19 g (0,10 Mol) 3-Isopropyl-6-chloruracil in 200 ml Dimethylformamid werden 16,6 g (0,12 Mol) Kaliumkarbonat und 24 g (0,105 Mol) Butyl-p-toluensulfonat zugesetzt. Dieses Gemisch wird 1 Stunde lang bei 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, und es wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Auszug wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft: 24 g öliges blaßgelbes Produkt.

4) 1-Butyl-3-isopropyl-6-ethylaminouracil

Dem vorhergehenden Öl (0,1 Mol) werden 100 ml Ethanol und 100 ml einer 70 %igen Ethylaminlösung in Wasser zugesetzt. Das Ganze wird 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, dann zur Trockne verdampft: 25 g öliges gelbes Produkt, das in der Folge ohne Reinigung weiterverwendet wird.

5) 1-Isopropyl-3-butyl-8-methylxanthin

Das vorhergehende Öl wird in 100 ml Ethanol aufgelöst. Es werden 30 Tropfen einer HCl-Ethanol-Lösung, dann unter Rühren 25 ml Isopentylnitrit (langsame Zugabe, 15 min) zugesetzt. Das Ganze läßt man noch 1 Stunde reagieren: die Lösung ist dunkellila. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft, dann wird der Rückstand in verdünntem NaOH aufgelöst und man säuert mit konzentrierter HCl bis zu einem pH von 2. Man läßt das Ganze bei 0 °C stehen und filtert den entstandenen Niederschlag. Dieser Niederschlag wird in Chloroform aufgelöst, und er wird über einer Säule gefiltert, die 50 g Silikagel enthält, durch Eluieren mit Chloroform: 10 g leicht gefärbte Kristalle.

Das Produkt wird 2 mal in einem Ethanol-Wassergemisch 1/1 umkristallisiert: feine farblose Kristalle. F.: 172-173 °C.
C-NMR (Tabelle 2).

Tabelle 2

F. - (°C)	Umkristallisie- rungsLösungs- mittel	Werte C-NMR (CDCl ₃ ; ppm) Referenz: TMS (Tetramethylsilan)
170-171	EtOH/H ₂ O 1:1	13,8; 14,8; 20,0; 30,2; 43,8; 43,8; 106,7; 117,3; 132,4; 149,7; 150,7; 152,4;
149-150	MeOH	13,8; 20,0; 30,2; 43,7; 43,9; 107,0; 117,5; 132,2; 140,6; 149,0; 157,7; 155,
194-195	EtOH/H ₂ O 1:1	20,0; 20,0; 27,4; 43,8; 51,0; 106,9; 117,5; 132,2; 140,5; 149,4; 151,0; 156,
226-227	EtOH/H ₂ O 1:1	14,8; 19,9; 19,9; 27,2; 43,7; 50,8; 106,5; 117,2; 132,4; 150,1; 151,0; 152,3;
153-154	EtOH/H ₂ O 1:1	12,6; 13,8; 20,0; 22,7; 30,2; 43,7; 106,7; 117,2; 132,5; 149,6; 150,8;
		155,5; 157,4;
186-187	MeOH	11,1; 14,8; 21,4; 43,7; 45,4; 106,6; 117,3; 132,4; 149,7; 150,7; 152,3; 155,
171-172	MeOH	14,8; 22,5; 22,5; 26,1; 36,8; 42,6; 43,7; 106,7; 117,3; 132,4; 149,7; 150,6;
		152,4; 165,6;
214-215	EtOH/H ₂ O 1:1	13,3; 13,8; 14,7; 20,0; 30,2; 36,9; 43,7; 106,8; 149,5; 150,7; 152,1; 155,7;
153-154	EtOH/H ₂ O 1:1	12,5; 13,3; 13,8; 20,0; 22,7; 30,3; 36,9; 43,7; 106,9; 149,4; 150,9; 155,7; 15
196-197	MeOH	13,8; 14,7; 20,3; 30,2; 41,7; 45,7; 106,8; 117,8; 131,6; 149,2; 150,7; 152,2;
174-175	MeOH	11,4; 13,8; 14,7; 20,0; 21,5; 30,2; 43,3; 43,8; 106,8; 149,5; 151,0; 152,1; 15
230-231	MeOH	11,4; 14,7; 19,9; 19,9; 21,4; 27,3; 43,3; 50,8; 106,7; 149,9; 151,2; 152,0; 15
189-190	EtOH/H ₂ O 1:1	11,1; 13,8; 14,7; 20,3; 21,4; 30,2; 41,6; 45,4; 106,8; 149,6; 150,9; 152,1; 15
202-203	EtOH/H ₂ O 1:1	11,1; 11,5; 14,7; 21,4; 43,3; 45,4; 106,8; 149,5; 151,0; 152,1; 155,8;
241-242	EtOH/H ₂ O 1:1	14,7; 19,9; 19,9; 20,3; 27,2; 27,4; 48,6; 50,8; 106,7; 149,9; 151,5;
		152,0; 156,1;
172-173	EtOH/H ₂ O 1:1	13,8; 14,8; 19,7; 19,7; 20,1; 30,2; 43,7; 46,4; 107,1; 149,4; 150,9; 152,0; 15

Beispiel 17

Die Xanthine der vorhergehenden Beispiele waren Gegenstand einer Verhaltensstudie bei der Ratte in Abhängigkeit von der durch eine neue Umgebung hervorgerufeneⁿ Angst. Bei der Ratte zeigt sich die Angst durch ihr Aufrichten auf ihren beiden Hinterbeinen, während ihre Bewegungen der Ausdruck der lokomotorischen Aktivität sind.

Methode

- Die Erzeugung eines Angstzustandes erfolgt durch Konfrontation männlicher "naiver" Sprague-Dawley-Ratten (Iffa-Credo-Frankreich), die 260 bis 300 g wiegen, mit einer neuen Umgebung, die aus Käfigen aus Macrolon^R (30 x 25 cm) besteht, die sich in einer schallisolierten und klimatisierten Kammer befinden (22 °C und 50 % relative Luftfeuchtigkeit).
- Die Bestimmung der Anzahl der Aufricht- und Fortbewegungen erfolgte automatisch mit Infrarot-Photozellen, die nur bei ganzen Bewegungen des Tieres und nicht bei statischen Bewegungen wie denen des Kopfes oder des Schwanzes Impulse geben, und das aus Gründen der Reproduzierbarkeit. Diese photo-elektrischen Zellen bestücken gitterförmig die Käfige in zwei verschiedenen Ebenen so, daß die Aufrichtbewegungen von den Fortbewegungen unterschieden werden. Die Anzahl der Aufrichtbewegungen und Fortbewegungen wird durch zwei Reihen von Photozellen gezählt, gespeichert und in einer Druckeinheit nach einem vorher festgelegten Programm wiederhergestellt.
- Die Testverbindung wird in Lösung in Form ihres Natriumsalzes durch Speiseröhrenintubation verabreicht, wobei die Referenzverabreichung aus 6 ml/kg destilliertem Wasser besteht, und das 30 Minuten, bevor die Tiere in die Käfige gesetzt werden. Die Anzahl der Aufrichtbewegungen und Fortbewegungen wird innerhalb der 15 Minuten nach der Unterbringung in den Käfig im Vergleich zu der durch die Referenzverabreichung hervorgerufenen Wirkung ermittelt.

Verarbeitung der Ergebnisse

- Ausgehend vom Verlauf der Auswirkungen der getesteten Substanzen auf die Anzahl der Fortbewegungen und Aufrichtbewegungen in Abhängigkeit von den zunehmenden verabreichten Dosen, ausgedrückt in Prozentsatz der für die Referenzverabreichung gezählten Fortbewegungen und Aufrichtbewegungen, wird die Dosis ED 50 (ausgedrückt in mg/kg) ermittelt, d. h. die Substanzmenge, die notwendig ist, um eine Änderung von 50 % der motorischen Aktivität im Vergleich zur Referenzverabreichung zu bewirken.
- Ausgehend von den vorhergehenden Daten werden die Regressionsgeraden für die Fortbewegungen und die Aufrichtbewegungen nach der von Saubrié, P.J. Pharmacol, (Paris) 2 (1971) 457-472, beschriebenen Methode aufgestellt, wobei die Gleichung dieser Regressionsgeraden dem in % ausgedrückten Mittelwert der Referenzleistungen in Abhängigkeit vom Produkt durch 10 des Logarithmus der Dosen entspricht (es werden nur die Dosen berücksichtigt, die die motorische Aktivität nicht mehr als 75 % herabsetzen).
- Der Vergleich der Anstiege der Regressionsgeraden, die den Fortbewegungen und den Aufrichtbewegungen entsprechen, erfolgt, indem auf ein System orthonormalen Achsen auf der Abszissenachse (d) der Wert des Anstiegs der Geraden der Fortbewegungen und auf der Ordinatenachse (r) der Wert der Anstiege der Aufrichtbewegungen aufgetragen wird. Diese Werte veranschaulichen die Beziehung Wirkung-Dosis bei einer gegebenen Substanz.
- Es wird auch das Verhältnis des Anstiegs der Fortbewegungen zum Anstieg der Aufrichtbewegungen bestimmt, wodurch es möglich ist, die Wirkungsspezifität einer gegebenen Substanz bezüglich der Angst zu beurteilen.

Die nachstehende Tabelle 3 zeigt die gewonnenen Ergebnisse:

Tabelle 3

Verbindung des Bei- spiels	ED 50 (mg/kg)	Anstieg der Fort- bewegungen $\neq 0$ (d)	Anstieg der Auf- richtbewe- gungen $\neq 0$ (r)	Verhält- nis der Anstiege	Wirkung
1	0,14	$p < 0,001$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
2	1,60	$p < 0,001$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
3	0,98	$p < 0,001$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
4	0,25	$p < 0,001$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
5	6,24	$p < 0,01$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
6	0,27	$p < 0,001$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,01$	S.A.
7	1,03	$p < 0,001$	$p < 0,01$	< 1 ; $p < 0,01$	S.A.
8	1,02	$p < 0,05$	$p < 0,01$	< 1 ; $p < 0,05$	S.A.
9	2,38	$p < 0,001$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
10	3,95	$p < 0,01$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
11	0,35	$p < 0,001$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
12	0,25	$p < 0,01$	$p < 0,01$	< 1 ; $p < 0,001$	S.A.
13	1,05	$p < 0,01$	$p < 0,01$	< 1 ; $p < 0,05$	S.A.
14	0,37	$p < 0,01$	$p < 0,001$	< 1 ; $p < 0,01$	S.A.
15	0,42	$p < 0,01$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
16	1,76	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
Chlorpro- mazin	21	$p < 0,05$	$p < 0,05$	n.s.	S.N.
Haloperi- dol	1	$p < 0,01$	$p < 0,01$	n.s.	S.N.
Chlordiaze- poxid	12	$p < 0,01$	$p < 0,01$	< 1 ; $p < 0,01$	S.A.
Theophy- lin	-	$p < 0,001$	n.s.	> 1 ; $p < 0,001$	P

Legende:

- Der Vergleich der Anstiege wird mit Hilfe des "t"-Tests mit den Wahrscheinlichkeiten $P < 0,05$, $P < 0,01$ und $P < 0,001$ durchgeführt.
- n.s. bedeutet, daß der Anstieg nicht signifikant von 0 verschieden ist oder daß das Verhältnis zwischen den Anstiegen der Fortbewegungen und den Aufrichtbewegungen nicht signifikant von 1 verschieden ist.

- S.N. bedeutet, daß die Verbindung eine nicht spezifische sedierende Wirkung hat.
- S.A. bezeichnet eine sedierende Wirkung angstlösenden Charakters
- P bedeutet psychostimulierend.

Schlußfolgerungen

Die Bestimmung der Wirkung einer Substanz ist durch ihre Lokalisierung in Bezug auf die Gerade $d = r$ mit dem Anstieg = 1 gegeben. Die auf dieser Geraden gelegenen Substanzen haben eine ähnliche Wirkung auf die Aufrichtbewegungen und die Fortbewegungen, es sind nicht spezifische Sedativa (S.N.) Bei diesen Verbindungen entspricht der angegebene Wert von ED 50 dem Mittelwert aus den beiden Regressionsgeraden.

Die Substanzen, bei denen der absolute Wert des Anstiegs der Aufrichtbewegungen signifikant höher als der der Fortbewegungen ist, üben eine spezifische Wirkung auf die Angst aus. Es sind Sedativa mit angstlösendem Charakter (S.A.). Im letzteren Fall wird ED 50 ausgehend von der Regressionsgeraden der Aufrichtbewegungen berechnet.

Die obenstehende Tabelle 3 zeigt:

- daß die Verbindungen der Beispiele 1, 4, 10, 15 und 16 ein den Neuroleptika Chlorpromazin und Haloperidol vergleichbares Wirkungsprofil haben,
- daß die Verbindungen der Beispiele 2, 3, 5 bis 9 und 11 bis 14 ein dem Chlordiazepoxid vergleichbares Wirkungsprofil haben,
- daß das Theophyllin psychostimulierend ist und keine Wirkung in Bezug auf die Angst ausübt.

Beispiel 18

Die Verbindungen der Beispiele 1, 2, 4, 11 und 12 wurden toxiologischen Tests unterzogen:

- a) Ermittlung der akuten Toxizität LD 50 bei der männlichen und weiblichen Ratte, in Lösung in DMSO, wobei die Referenz-

verabreichung lediglich aus DMSO besteht, nach J.F. Litchfield und F. Wilcoxon, "Simplified method of evaluating dose-effect experiments", Journal of pharmacology and experimental therapy Bd. 96, S. 99-1113, 1949.

b) Ermittlung der akuten Toxizität LD 50 bei der männlichen und weiblichen Ratte in Lösung in DMSO (Referenz: DMSO allein) nach C.S. Veil und G.J. Wright, "Intra- and inter laboratory comparative evaluation of single oral test", Toxicology and applied pharmacology, Bd. 11, S. 378-388, 1967.

Die Verbindungen der Beispiele 1, 2, 3, 4, 5, 9 und 11 haben im Grundscreening folgende Wirkungen gezeigt:

c) Diuretische bei der männlichen Ratte nach W.L. Lipschitz, Z. Hadidian und A. Kerposar, JPET, Bd. 79, S. 97-110, 1943.

d) Antiallergische bei der männlichen und weiblichen Ratte nach J. Goose und A.M.J.N. Blair, Immunol., Bd. 16, S. 749-760, 1969.

e) Bronchodilatatorische in vitro nach F.P. Luduena und andere, Arch. int. pharmacodyn., Bd. 111, S. 392-400, 1957.

f) Antihistaminische in vitro nach R. Magnus, Arch. f.d., ges. physiol., Bd. 102, S. 123-151, 1904.

Die Ergebnisse dieser Tests sind in der nachstehenden Tabelle 4 festgehalten:

Tabelle 4

rbindung s Bei- iels	a		b		c		d		e		f
	in mg/kg p.o., Maus männl.	LD 50 weibl.	in mg/kg p.o., Ratte männl.	LD 50 weibl.	minimale Wirkungs- dosis in mg/kg, die eine sig- nifikante Reaktion her- vorruft	minimale Wirkungs- dosis in mg/kg, die eine sig- nifikante Reaktion her- vorruft	Wirkungsdosis in µg/ml, die eine signifikante Reaktion hervorrufen	Wirkungsdosis in µg/ml, die eine signifikante Reaktion hervorrufen	Konzentration in µg/ml, die eine signifikante Reaktion hervorrufen	Konzentration in µg/ml, die eine signifikante Reaktion hervorrufen	
1	72	62	35	24	5	2,5	100	100	100	100	
2	-	-	>200	>200	10	10	25	25	25	100	
3	-	-	-	-	5	ohne Wirkung	ohne Wirkung	ohne Wirkung	200	200	
4	79	49	23	17	20	50	ohne Wirkung	ohne Wirkung	ohne Wirkung	ohne Wirkung	
5	-	-	-	-	2,5	ohne Wirkung	5	5	100	100	
9	-	-	-	-	5	ohne Wirkung	25	25	50	50	
11	91	151	25	15	0,25	ohne Wirkung	10	10	50	50	
12	-	-	28	19	-	-	-	-	-	-	

Legende: - bedeutet "nicht getestet"

Die Verbindungen der Beispiele 1, 4, 11 und 12 wurden Verhaltenstests nach "Predictability and specificity of behaviour screening tests for neuroleptic", P. Worms und K.G. Lloyd, Pharmacology, Teratology, Bd. 5, S. 445-450, 1979, unterzogen, die folgende Elemente umfaßten:

- Katalepsie, herbeigeführt durch Haloperidol bei der Ratte:
Potenzierung bei 1 mg/kg p.o.
- Analgesie, herbeigeführt durch Pentobarbital bei der Maus:
Potenzierung bei 0,5 mg/kg p.o.
- "climbing behaviour", hervorgerufen durch Apomorphin bei der Maus: Inhibition bei 1 mg/kg p.o.
- stereotypes Verhalten, hervorgerufen durch Apomorphin bei der Ratte:
kein Antagonismus bis zu 8 mg/kg p.o.
- Rektaltemperatur bei der Maus:
Hypothermie hervorrufende Wirkung bei 2 mg/kg p.o.
- Hypermotilität, hervorgerufen durch Amphetamin bei der Ratte:
Antagonismus bei 0,5 mg/kg p.o.

Diese Wirkungen sind für Neuroleptika typisch, außer daß im Gegensatz zu den Neuroleptika wie Haloperidol oder Chlorpromazin die oben aufgeführten Verbindungen keine Wirkung auf das stereotype, durch Apomorphin bei der Ratte hervorgerufene Verhalten haben.

(Auf den Figuren im Anhang heißt "Longueurs d'onde" = Wellenlängen
"Nombre d'ondes" = Wellenzahl)

229559 4

~~-23~~ - 26 -

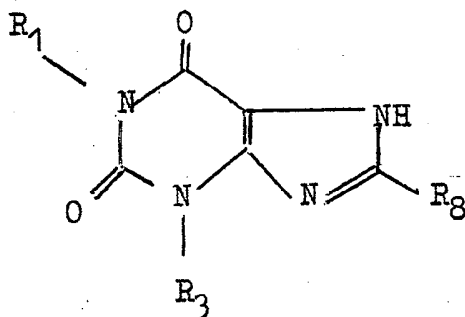
17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder eines physiologisch verträglichen Salzes dieser Verbindung, Formel, in der

R₁ Alkyl in C₂-C₄, Isoalkyl in C₃-C₄, CH₂-(Alkenyl in C₂-C₃) oder CH₂-(Isoalkenyl in C₃),

R₃ Alkyl in C₃-C₅, Isoalkyl in C₃-C₅, CH₂-(Alkenyl in C₂-C₄),

R₈ H, Methyl oder Ethyl ist, mit der Ausnahme, daß

1) wenn R₈ H ist, R₁ Allyl ist und

2) R₁ und R₃ nicht gleichzeitig Butyl oder Allyl sind,

gekennzeichnet dadurch, daß

229559 4

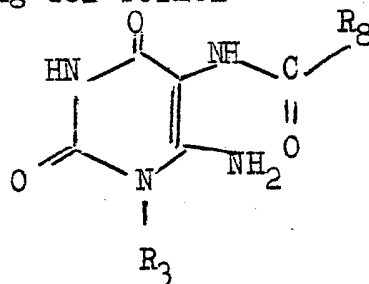
-24- -27-

17.9.1981

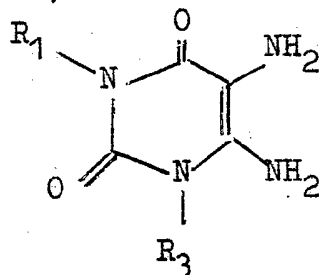
AP C 07 D/229 559/4.

59 128/11

a) eine Verbindung der Formel

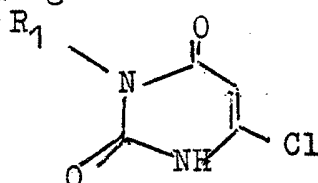


mit einem Alkylierungsmittel der Formel R_1-X zur Reaktion gebracht wird, wobei R_1 , R_3 und R_8 wie oben definiert sind, außer wenn R_1 und R_3 von Isopropyl verschieden sind und X ein Halogen oder ein Mono- oder Disulfat oder p-Toluensulfonat ist, und die gewonnene Verbindung zyklisiert oder^{b)} eine nach a) gewonnene Verbindung hydriert wird, in der wenigstens eines der Radikale R_1 und R_3 Alkenyl oder Isoalkenyl ist, wie oben definiert, oder daß c) eine Verbindung der Formel



mit einer Säure der Formel R_8-COOH zur Reaktion gebracht wird, wobei R_1 , R_3 und R_8 wie oben definiert sind; außer wenn R_1 und R_3 von Isopropyl verschieden sind, und die gewonnene Verbindung zyklisiert wird oder daß

d) eine Verbindung von der Formel



mit einem Alkylierungsmittel der Formel R_3-X zur Reaktion gebracht wird, dann die gewonnene Verbindung mit einem Amin der Formel $R_8-CH_2-NH_2$, in der R_1 , R_3 , X und R_8 wie oben definiert sind, so behandelt wird, daß man eine Verbindung der Formel

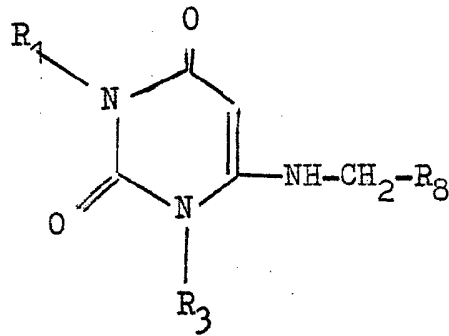
229559 4

~~-25-~~ -28-

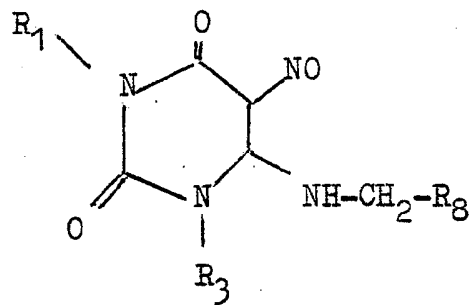
17.9.1981

AP C 07 D/229 559/4

59 128/11



erhält, die in ein 5-Nitroso-Derivat der Formel



umgewandelt wird, die spontan zyklisiert oder die durch Erhitzen zyklisiert wird, und die gewonnene Verbindung wenn es erwünscht ist, durch einen der Wege a) bis d) in eines der physiologisch verträglichen Salze umgewandelt wird.