

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 152127 B

(21) Patentansøgning nr.: 0789/86

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 473/06

(22) Indleveringsdag: 20 feb 1986

(24) Løbedag: 08 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 20 feb 1986

(44) Fremlagt: 01 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1584/81

(30) Prioritet: 02 maj 1980 CH 3431/80

(71) Ansøger: SOCIETE DES *PRODUITS NESTLE S.A.; Case postale 353; 1800 Vevey, CH

(72) Opfinder: Georges *Philipposian; CH, Marc *Enslen; CH

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-di- eller 1,3,8-trisubstituerede xanthiner eller fysiologisk acceptable salte deraf

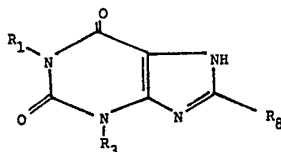
Forbindelserne har sedativ aktivitet, der er ikke-specifik eller med anxiolytisk karakter.

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

789-86

Xanthiner med formelen



eller fysiologisk acceptable salte deraf, hvor R_1 er C_2 - C_4 -alkyl, C_3 - C_4 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_3 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 -isoalkenyl), R_3 er C_3 - C_5 -alkyl, C_3 - C_5 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_4 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 - C_4 -isoalkenyl), R_8 er H, methyl eller ethyl, med de betingelser, at 1) når R_8 er H, er R_1 allyl, og 2) R_1 og R_3 ikke samtidigt er butyl eller allyl, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

DK 152127 B

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte farmakologisk aktive 1,3-di- eller 1,3,8-trisubstituerede xanthiner med den i krav 1's indledning angivne almene formel (I), hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

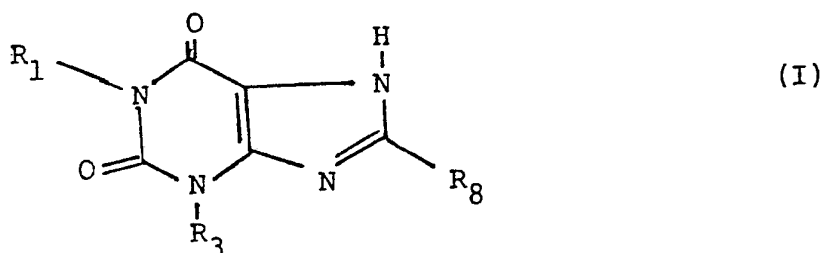
Xanthiner er kendt for deres stimulerende virkning på centralnervesystemet. Der kan for eksempel nævnes koffein eller theophyllin.

10 Visse xanthiner er beskrevet for deres spasmolytiske aktivitet, for eksempel i tysk patentansøgning nr. 2.713.389 eller europæisk patentpublikation nr. 1735.

Det har nu vist sig, at de omhandlede hidtil ukendte 1,3- eller 1,3,8-substituerede xanthiner, i 15 modsætning til de terapeutisk anvendte psykostimulerende xanthiner, udviser en sedativ eller anxiolytisk aktivitet på et bemærkelsesværdigt aktivitetsniveau, uden at der observeres nogen bivirkning ved de for den neuroleptiske aktivitet effektive doser (ED50).

20 Som nedenfor nærmere omtalt, viser nogle af de omhandlede forbindelser yderligere en diuretisk, antiallergisk, bronchodilatorisk eller antihistaminisk virkning ved minimale effektive doser (dvs. doser, der giver tydelig respons ved en basissortering), 25 der er betydeligt større end de for den neuroleptiske virkning effektive doser (ED50), dvs. at denne yderligere virkning ikke på nogen måde nedsætter værdien af den neuroleptiske aktivitet.

De omhandlede forbindelser er xanthinerne med 30 den almene formel I:



35

eller deres fysiologisk acceptable salte, hvor

R_1 er C_2 - C_4 -alkyl, C_3 - C_4 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_3 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 -isoalkenyl),

R_3 er C_3 - C_5 -alkyl, C_3 - C_5 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_4 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 - C_4 -isoalkenyl),

R_8 er H, methyl eller ethyl,

med de betingelser, at

1) når R_8 er H, er R_1 allyl, og

2) R_1 og R_3 ikke samtidigt er butyl eller allyl.

De foretrukne forbindelser med den almene formel (I) er dem, hvor R_1 er allyl, propyl eller isobutyl, R_3 er propyl, butyl eller isobutyl, og R_8 er methyl, idet forbindelserne 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- og 1-allyl-3-propyl-8-methyl-xanthin er særligt foretrukne.

De forbindelser, hvor R_1 er allyl, R_3 er butyl eller isobutyl, og R_8 er H, udgør ligeledes en foretrukken gruppe.

Ved fysiologisk acceptable salte af forbindelserne med den almene formel (I) skal forstås de salte, som disse forbindelser danner med farmaceutisk acceptable baser, og det drejer sig således om salte, hvis kationer er uskadelige for dyreorganismer og ikke fremkalder nogen egen bivirkning ved de terapeutiske doser. Der kan nævnes saltene af alkalimetaller, såsom natrium eller kalium, salte af ammonium og af kendte farmaceutisk acceptable aminer. Disse salte kan fremstilles ved at opvarme forbindelsen med formlen (I) i nærværelse af den egnede base med eller uden opløsningsmiddel, fortrinsvis efterfulgt af en omkrystallisation.

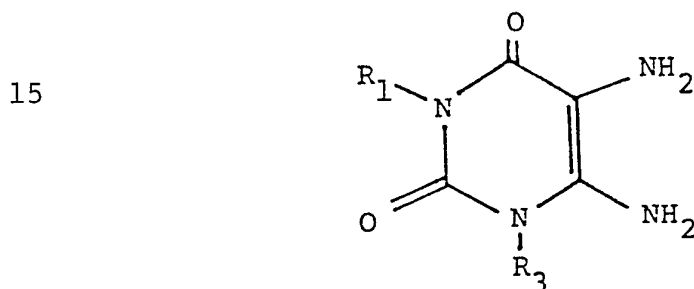
De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved følgende fremgangsmåder:

a) Til fremstilling af forbindelser med formlen (I), hvor R_8 er forskellig fra H, og R_1 og/eller R_3 er alkyl eller isoalkyl, som ovenfor defineret, foretages hydrogenering

af en tilsvarende forbindelse med formlen (I), hvor R_1 og/eller R_3 er alkenyl eller isoalkenyl som ovenfor defineret.

Hydrogeneringen kan gennemføres katalytisk i et godt opløsningsmiddel for xanthiner, såsom methanol, ethanol eller ethylacetat, i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, såsom Raney-nikkel, palladium på aktivt kul (Pd/C) eller platinoxid. Det foretrækkes i almindelighed at anvende ethanol og Pd/C. Selvom det er muligt at arbejde under tryk og med opvarmning, foretrækkes normale betingelser, dvs. stuetemperatur og atmosfæretryk.

b) En forbindelse med formlen

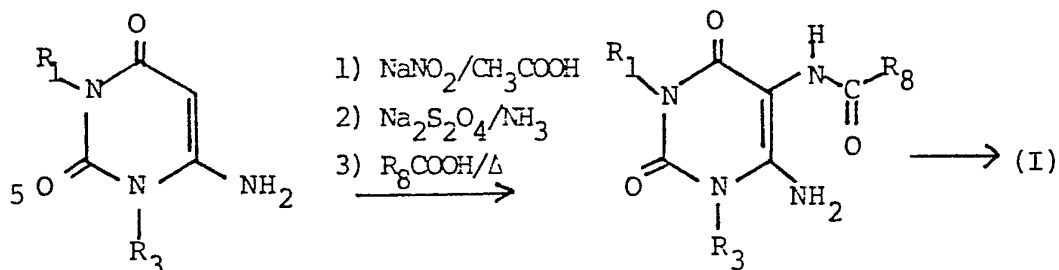


omsættes med en syre med formlen $R_8\text{-COOH}$, hvor R_1 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret, med den undtagelse at R_1 og R_3 er forskellige fra isopropyl, og den vundne forbindelse ringsluttet.

25 Denne fremgangsmåde er navnlig anvendelig til fremstilling af de forbindelser med den almene formel (I), hvor R_1 og R_3 er identiske.

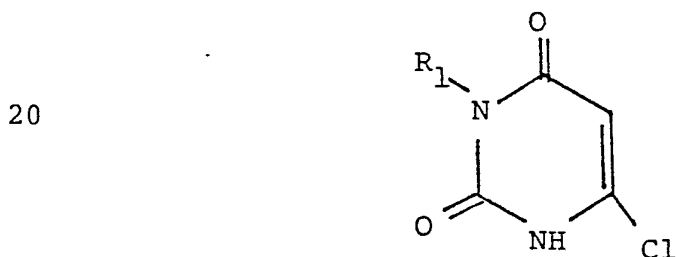
Til fremstilling af ovennævnte 5,6-diaminouracil går man ud fra et på samme måde ved 1- og 3-stillingen substitueret urinstof, som behandles med cyanoeddikesyre i nærværelse af eddikesyreanhydrid, derefter med natriumhydroxid, ved den klassiske Traube-syntese, til dannelsen af 1,3-dialkyl-6-aminouracil, som derefter omdannes til 5,6-diaminouracilen og videre til slut-

35 produktet med formlen (I) ifølge nedenstående reaktions-skema:



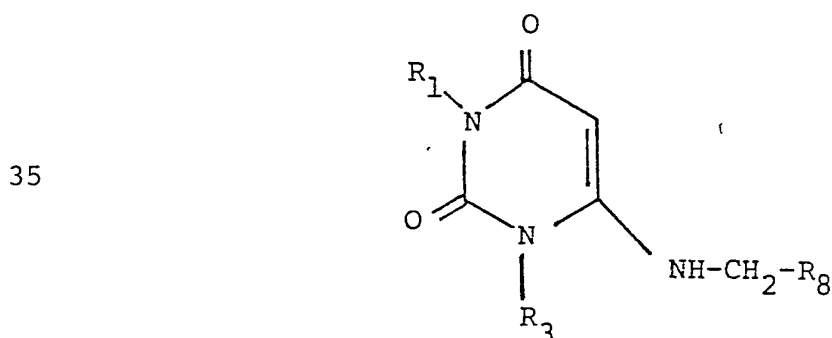
Ringslutningen kan gennemføres i en kogende alkali-
 metalhydroxidopløsning. Selvom det er muligt at isolere
 10 5-acylamino-6-aminouracilderivatet, foretrækkes det
 at gennemføre ringslutningen direkte uden at isolere
 eller rense nævnte derivat. Til dette formål neutrali-
 seres reaktionsblandingen, og opløsningsmidlet fordam-
 pes, hvorefter inddampningsresten opløses i en alkali-
 15 metalhydroxidopløsning, og der opvarmes til tilbage-
 svaling.

c) En forbindelse med formlen



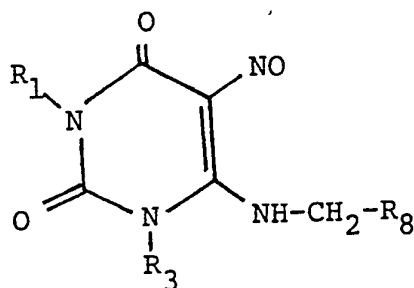
omsættes med et alkyleringsmiddel med formlen $\text{R}_3\text{-X}$, hvor-
 efter den vundne forbindelse behandles med en amin med

30 formlen $\text{R}_8\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ til dannelse af en forbindelse med
 formlen:



der omdannes til 5-nitrosoderivat med formelen:

5

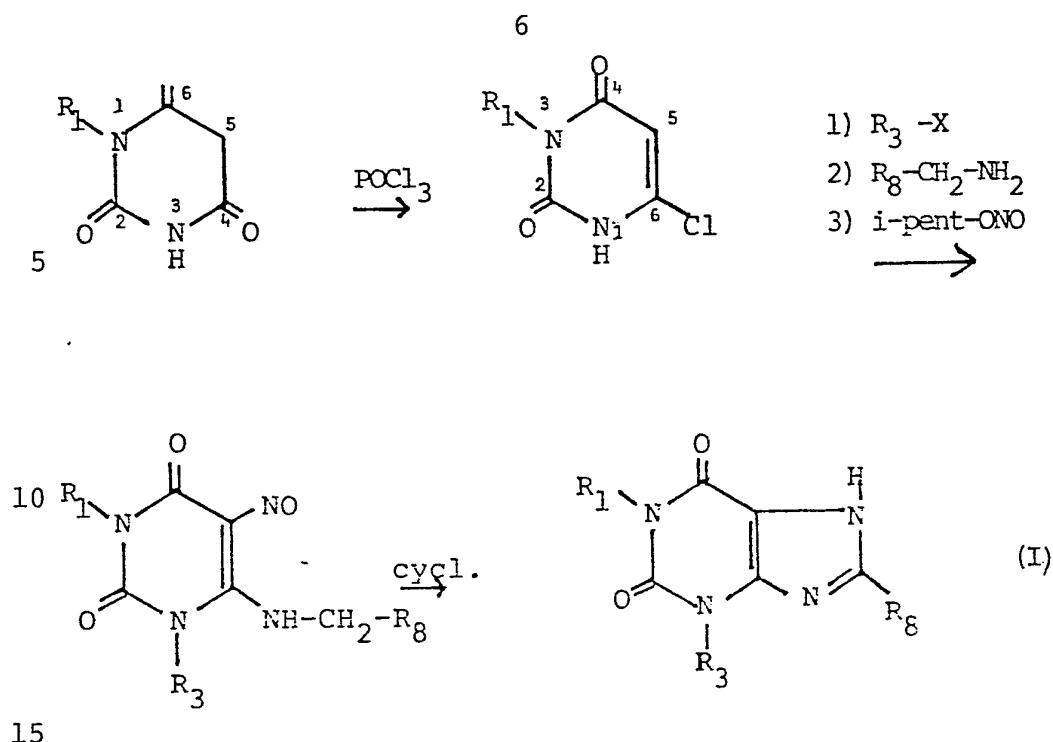


10 der ringslutter spontant eller ringsluttet ved opvarmning, i hvilke formler R_1 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret, og X er et halogen eller mono- eller di-sulfat eller p-toluensulfonat.

Denne fremgangsmåde egner sig navnlig til forbindelse 15 delser med formelen (I), hvor mindst én af grupperne R_1 og R_3 er isopropyl. Fremgangsmåden er analog med fremgangsmåden beskrevet af Goldner, Dietz og Carstens, for eksempel i Justus Liebigs Ann.Chem. 691, 142, 1966.

Til fremstilling af ovennævnte 6-chloruracil gås 20 ud fra et monosubstitueret urinstof

$R_1\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2$, der omsættes med diethylmalonat i ethanol i nærværelse af natriumethylat, og der vindes en 1-substitueret barbitursyre, der omsættes med et chloreringsmiddel, for eksempel phosphoroxychlorid, til dannelsen af 25 en 6-chloruracil, idet substituenten R_1 da befinder sig i 3-stilling. 6-Chloruracilen behandles derefter med et alkyleringsmiddel $R_3\text{-X}$ til dannelsen af en (1- R_3)(3- R_1)-di-alkylsubstitueret uracil. Sidstnævnte giver, i nærværelse af en amin med formelen $R_8\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 6-amino-derivatet, 30 der nitroseres, for eksempel med isopentylnitrit, i 5-stillingen, og det herved dannede 5-nitrosoderivat ring-slutter enten spontant eller ved opvarmning til en xanthin med den almene formel (I), som vist i nedenstående 35 skema:



De omhandlede forbindelser med formelen (I) og deres salte kan anvendes i farmaceutiske kompositioner indeholdende en for den neuroleptiske virkning aktiv mængde af en forbindelse med den almene formel I i kombination med en indifferent farmaceutisk acceptabel bærer.

Sådanne kompositioner kan foreligge i forskellige farmaceutiske former indeholdende sædvanlige excipients eller hjælpestoffer, såsom tabletter, kapsler, suppositorier, opløsninger eller suspensioner, og kan gives ad oral, sublingual, rectal, subcutan, intramuskulær eller intravenøs vej eller ved inhalering i doser beliggende mellem 0,0004 og 0,04 g pr.dag.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler, hvori de angivne mængder er vægtmængder, medmindre andet er angivet.

Eksempel 1

Syntese af 1-propyl-3-butyl-8-methylxanthin.

1) 1-Butyl-6-aminouracil.

115 g (1 mol) Butylurinstof og 94 g (1,1 mol) cyanoeddikesyre i 200 ml eddikesyreanhydrid blev opvarmet 2 timer ved 75-80°C. Blandingen blev afkølet, og der blev tilsat 500 ml ether. Det dannede bundfald blev indsamlet, vasket med ether og tørret.

Dette produkt blev suspenderet i en blanding af 300 ml vand og 150 ml ethanol. Der blev opvarmet til 85°C og langsomt tilsat 75 ml af en vandig 10%'s NaOH-opløsning. Det faste stof opløstes, og kort tid senere begyndte uracilen at udfælde. Efter endt tilsætning blev der henstillet til yderligere omsætning i 30 minutter. Der blev syrnet til pH 5 med HCl, henstillet til afkøling, og bundfaldet blev frafiltreret. Det blev vasket med isvand, hvorved vandtes 100 g krystaller i form af farveløst pulver.

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

I en reaktor udstyret med en magnetisk omrører blev 91,5 g (0,5 mol) 1-butyl-6-aminouracil suspenderet i 1 liter vand. Til suspensionen blev der sat en opløsning af 38 g natriumnitrit i 250 ml vand. Der blev derefter dråbevis tilsat 65 ml eddikesyre under omrøring, og der blev henstillet med omrøring i 18 timer ved stuetemperatur. Der blev afkølet i isbad, og bundfaldet blev frafiltreret. Der vandtes 90 g violette krystaller.

3) 1-Butyl-5,6-diaminouracil.

84,8 g (0,4 mol) 1-Butyl-5-nitroso-6-aminouracil blev suspenderet i 440 ml af en vandig 50%'s ammoniumhydroxidopløsning. Denne suspension blev opvarmet til 80°C. Der blev portionsvis med mellemrum på 30 minutter og under omrøring tilsat 88 g (0,48 mol) natriumdithionit. Omrøring blev derefter fortsat 30 minutter ved 80°C og derefter en nat ved stuetemperatur. Der blev afkølet i is, og bundfaldet blev frafiltreret og vasket med en lille smule isvand. Der vandtes 62 g krystaller i form af meget fint pulver.

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

I en reaktor udstyret med en køler, blev 59,4 g (0,3 mol) 1-butyl-5,6-diaminouracil i 240 ml eddikesyre opvarmet 2 timer til tilbagesvaling under omrøring. Eddikesyren blev fordampet, og inddampningsresten blev optaget i lidt ethanol, der blev fordampet. Denne operation blev gentaget, indtil der var opnået en halvkrySTALLinsk indampningsrest, der derefter blev tritureret i ether indtil fuldstændig størkning. Det faste stof blev frafiltreret og vasket med ether, hvorved vandtes 72 g fine, let gule krystaller.

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

13,2 g (0,005 mol) 1-Butyl-5-acetylamino-6-aminouracil blev opløst i 110 ml dimethylformamid. Til denne opløsning blev der under omrøring sat 2,4 g (0,06 mol) NaOH og 7,3 g (0,06 mol) allylbromid. Reaktionen forløb ved stuetemperatur i løbet af 30-60 minutter.

Der blev neutraliseret til pH 5 med en koncentreret HCl-opløsning, og dimethylformamidet blev fordampet. Den olieagtige indampningsrest blev opløst i 40 ml af en 10% NaOH-opløsning, og denne opløsning blev opvarmet 2 timer til tilbagesvaling. Der blev afkølet til stuetemperatur, vasket med dichlormethan (2 x 10 ml), og pH blev indstillet på 5 med en koncentreret HCl-opløsning. Bundfaldet blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 20 ml), og derefter blev denne opløsning tørret og indampet, hvorved vandtes 6,5 g farvede krystaller.

Der blev affarvet ved behandling med aktivt kul i kogende ethanol i 1 time. Der blev omkrystalliseret af en ethanol/vand-blanding 1:1, hvorved vandtes farveløse vatlignende krystaller.

Smp.: 170-171°C.

6) 1-Propyl-3-butyl-8-methylxanthin.

I et hydrogeneringsapparat opløstes 5 g 1-allyl-3-butyl-8-methylxanthin i 100 ml ethanol, og der blev tilsat 500 mg 10% Pd/C. Der blev hydrogenet ved stuetemperatur indtil endt hydrogenoptagning (ca. 1 ti-

me). Reaktionsblandingen blev filtreret varmt, bundfaldet blev vasket med ethanol, og opløsningsmidlet blev fordampet fra filtratet, hvorved vandtes 5 g farveløse krystaller. Der blev omkrystalliseret af methanol, 5 smp. 174-175°C. NMR-Spektrum for carbon (C-NMR): se nedenstående Tabel I.

Eksempler 2-3

Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 1 blev 10 der fremstillet:

1-propyl-3-isobutyl-8-methylxanthin ud fra 1-allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin og
1-butyl-3-propyl-8-methylxanthin ud fra 1-butyl-3-allyl-8-methylxanthin.

15 Smeltepunkt, omkrystallisations-opløsningsmiddel og værdier for C-NMR for disse forbindelser er anført i Tabel I.

Eksempel 4

20 Fremstilling af 1,3-Dipropyl-8-methylxanthin.

1) 1,3-Dipropyl-6-aminouracil.

37,5 g (0,26 mol) 1,3-Dibropylurinstof og 22,5 g (0,26 mol) cyanoeddikesyre i 125 ml eddikesyreanhydrid blev opvarmet 2 timer ved 70°C. Eddikesyreanhydridet 25 blev fordampet, og der vandtes ca. 90 g olieagtig indampningsrest. Hertil blev der langsomt sat en vandig 10% NaOH-opløsning under omrøring. Blandingen opvarmede, og olien opløstes. Straks efter dannedes et bundfald. Der blev henstillet til afkøling til stuetemperatur, 30 bundfaldet blev frafiltreret, vasket med vand og tørret, hvorved vandtes 55 g let gult krystalpulver.

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

Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som i Eksempel 1, trin 2.

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

5 Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i Eksempel 1.3.

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

Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i Eksempel 1.4.

10 5) 1,3-Dipropyl-8-methylxanthin.

15 15 g 1,3-Dipropyl-5-acetylamino-6-aminouracil (4) i 150 ml af en vandig 10% NaOH-opløsning blev opvarmet i 1 time under tilbagesvaling. Opløsningen blev afkølet og syret med koncentreret HCl til pH 2. Det dannede bundfald blev frafiltreret, vasket med vand og tørret, hvorved vandtes farvede krystaller.

Der blev affarvet ved behandling med aktivt kul i en ethanol/vand-blanding 1:1 i 1 time. Der blev omkrystalliseret af en blanding af samme sammensætning, hvorved vandtes vatlignende farveløse krystaller, smp. 202-203°C, C-NMR (Tabel I).

Eksempel 5

Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 4 og som udgangsmateriale anvende 1,3-diisobutylurinstof vandtes:

1,3-diisobutyl-8-methylxanthin.

For denne forbindelse er smeltepunkt, omkrystallisations-opløsningsmiddel og værdier for C-NMR anført i Tabel I.

Eksempel 6

30 Fremstilling af 1-isopropyl-3-butyl-8-methylxanthin.

1) 1-Isopropylbarbitursyre.

35 13,8 g (0,6 mol) natrium opløstes i 250 ml vandfri ethanol. Til denne opløsning blev der sat 61,2 g (0,46 mol) diethylmalonat og 47,3 g isopropylurinstof (0,46 mol). Denne blanding blev opvarmet i 7,5 timer ved 120°C

(badtemperatur). Der blev henstillet til afkøling og langsomt tilsat en opløsning af konc.HCl/H₂O 1/4 indtil opløsning af det under reaktionen dannede bundfald. Denne opløsning blev inddampet, indtil der fremkom et bundfald, og der blev henstillet ved 0°C. Bundfaldet blev
5 frafiltreret, vasket med koldt vand og tørret, hvorved vandtes 75 g farveløse krystaller.

2) 3-Isopropyl-6-chloruracil.

Til 75 g (0,44 mol) 1-isopropyl-barbitursyre lod
10 man langsomt løbe 350 ml phosphoroxychlorid indeholdende 15 ml vand. Efter at den kraftige eksoterme reaktion var stilnet af, blev der opvarmet endnu 1 time ved tilbagesvaling. Overskud af POCl₃ blev fjernet ved inddampning i vakuum, og den olieagtige inddampningsrest blev hældt
15 i is. Herved vandtes et bundfald, der blev frafiltreret, vasket med isvand og tørret, hvorved vandtes 55 g gullige krystaller.

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

Til en opløsning af 19 g (0,10 mol) 3-isopropyl-6-chloruracil i 200 ml dimethylformamid blev der sat 16,6 g
20 (0,12 mol) kaliumcarbonat og 24 g (0,105 mol) butyl-p-toluensulfonat. Denne blanding blev opvarmet i 1 time ved 80°C. Opløsningsmidlet blev fordampet, inddampningsresten blev optaget i vand, og der blev ekstraheret med CH₂Cl₂.
25 Ekstrakten blev tørret over Na₂SO₄, og opløsningsmidlet blev fordampet, hvorved vandtes 24 g bleggult olieagtigt produkt.

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

Til ovennævnte olie (0,1 mol) blev der sat 100 ml
30 ethanol og 100 ml af en 70%'s ethylaminopløsning i vand. Det hele blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer, og derefter blev der inddampet til tørhed, hvorved vandtes 25 g gult olieagtigt produkt, der anvendtes uden rensning i det næste trin.

35 5) 1-Isopropyl-3-butyl-8-methylxanthin.

Den ovennævnte olie blev opløst i 100 ml ethanol. Der blev tilsat 30 dråber af en ethanolisk HCl-opløsning og derefter under omrøring 25 ml isopentylnitrit (langsom

tilsætning, 15 minutter). Der blev henstillet til reaktion i yderligere 1 time, hvorved vandtes en dybviolet opløsning. Opløsningen blev inddampet til tørhed, hvorefter inddampningsresten blev opløst i fortyndet NaOH, og der

5 blev syrnet med konc.HCl indtil pH 2. Der blev henstillet ved 0°C, og det dannede bundfald blev frafiltreret. Dette bundfald blev opløst i chloroform, og der blev filtreret på en kolonne indeholdende 50 g silicagel, idet der blev elueret med chloroform. Herved vandtes 10 g let farvede

10 krystaller. Produktet blev omkrystalliseret 2 gange af en blanding af ethanol og vand 1/1, hvorved vandtes fine farveløse krystaller, smp. 172-173°C. C-NMR (Tabel I).

Tabel I

Rks- emp- ler	Smp. (°C)	Onkrystallisa- tions-opløøs- ningsmiddel	Værdier for C-NMR (CDCl ₃ , δ ppm) Reference: TMS (tetramethylsilan)	
1	174-175	CH ₃ OH	11,4; 13,8; 14,7; 20,0; 21,5; 30,2; 43,3; 43,8; 106,8; 149,5; 151,0; 152,1; 155,9;	
2	230-231	CH ₃ OH	11,4; 14,7; 19,9; 19,9; 21,4; 27,3; 43,3; 50,8; 106,7; 149,9; 151,2; 152,0; 155,9;	
3	189-190	C ₂ H ₅ OH/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; 155,9;	
4	202-203	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O 1:1	11,1; 11,5; 14,7; 21,4; 21,4; 43,3; 45,4; 106,8; 149,5; 151,0; 152,1; 155,8;	
5	241-242	C ₂ H ₅ OH/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;	
6	172-173	C ₂ H ₅ OH/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; 156,5;	

Xanthinerne fra de foregående eksempler har været genstand for en adfærdsundersøgelse på rotter som funktion af den af nye omgivelser fremkaldte angst. Hos rotten
5 viser angsten sig ved, at rotten foretager rejsninger på bagpoterne, hvorimod flytninger er udtryk for lokomotorisk aktivitet.

Metode:

- 10 - Inducering af en angsttilstand foregår ved at konfrontere "godtroende" hanrotter Sprague-Dawley (Iffa-Credo, Frankrig), med en vægt på 260-300 g, med nye omgivelser bestående af bure af Macrolon^R (30 x 25 cm), der er anbragt i et lydisoleret og klimatiseret kammer (22°C og 50% relativ fugtighed).
- 15 - Bestemmelsen af antallet af rejsninger og flytninger foregår automatisk ved hjælp af fotoelektriske infrarøde celler, der kun udsender elektriske impulser for frie bevægelser af dyret og ikke for statiske bevægelser, såsom af hovedet og halen, hvilket sker af hensyn
20 til reproducerbarhed. Disse fotoelektriske celler kvadrerer burene på to forskellige niveauer, således at rejsninger kan skelnes fra flytninger. Antallet af rejsninger og af flytninger tælles af de to serier af fotoelektriske celler, lagres og gengives på tryk efter
25 et forud fastlagt program.
- Forsøgsforbindelsen, i opløsning i form af dens natriumsalt, gives oralt gennem spiserørsslange, idet kontrolindgiften er destilleret vand i en mængde på 6 ml/kg, og indgiften sker 30 minutter, før dyrene anbringes i
30 burene. Antallet af rejsninger og af flytninger bestemmes gennem de 15 minutter, der følger efter anbringelsen i buret, i forhold til virkningen fremkaldt af kontrolindgiften.

Behandling af resultater:

- 35 - Ud fra udviklingen af forsøgsforbindelsernes indvirkning på antallet af flytninger og af rejsninger som funktion af de indgivne progressive doser, udtrykt som

procent af flytninger og rejsninger talt for kontrolindgiften, bestemmes ED50-dosen (udtrykt i mg/kg), dvs. den stofmængde, der er nødvendig for at fremkalde en variation af den motoriske aktivitet på 50% sammenlignet med kontrolindgiften.

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
- Ud fra ovennævnte værdier fastlægges de rette regressionslinier for flytningerne og rejsningerne ved metoden beskrevet af Saubrié, P.J. Pharmacol, (Paris) 2 (1971), side 457-472, idet ligningen for disse rette regressionslinier svarer til gennemsnittet udtrykt i % af ydelserne af kontroldyrene som funktion af produktet ved $\log_{10}$ af doserne (der tages kun sådanne doser i betragtning, der ikke formindsker den motoriske aktivitet med mere end 75%).
 - Sammenligning af hældningerne for de rette regressionslinier svarende til flytningerne og til rejsningerne sker ved i et system med akser vinkelret på hinanden som abscisse (d) at afsætte hældningsværdien for den rette linie for flytningerne og som ordinat (r) hældningsværdien for den rette linie for rejsningerne. Disse værdier viser effekt-dosis-relationen for en given forbindelse.
 - Der bestemmes ligeledes forholdet mellem hældningen for flytningerne og hældningen for rejsningerne, hvilket gør det muligt at bedømme effekt-specificiteten af en given forbindelse på angsten.

Nedenstående Tabel II viser de opnåede resultater:

Tabel II

5	Forbindelse fra Eksempel	ED50 (mg/kg)	Hældning for flytninger $\neq 0$ (d)	Hældning for rejsninger $\neq 0$ (r)	Forhold mellem hældninger $\bar{d}/\bar{r}$	Effekt
	1	0,35	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1, P < 0,001$	S.A.
	2	0,25	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1, P < 0,001$	S.A.
	3	1,05	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1, P < 0,05$	S.A.
10	4	0,37	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$< 1, P < 0,01$	S.A.
	5	0,42	$P < 0,01$	$P < 0,01$	n.s.	S.N.
	6	1,76	$P < 0,05$	$P < 0,01$	n.s.	S.N.
	chlorpromazin	21	$P < 0,05$	$P < 0,05$	n.s.	S.N.
	haloperidol	1	$P < 0,01$	$P < 0,01$	n.s.	S.N.
15	chlordi-azepoxid	12	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1, P < 0,01$	S.A.
	theophyllin	-	$P < 0,001$	n.s.	$> 1, P < 0,001$	P

Forklaring:

- 20 - Sammenligningen af hældningerne er foretaget ved hjælp af prøve (t) for sandsynlighederne $P < 0,05$, $P < 0,01$ og $P < 0,001$,
- n.s. angiver, at hældningen ikke er tydeligt forskellig fra 0, eller at forholdet mellem hældningerne for
- 25 flytningerne og for rejsningerne ikke er tydeligt forskellig fra 1,
- S.N. angiver, at forbindelsen har en ikke-specifik sedativ virkning,

--

- 30 - S.A. angiver en sedativ virkning med anxiolytisk karakter,
- P betyder psykostimulerende.

Konklusioner:

Bestemmelsen af en forbindelses virkning fremgår

35 af dens beliggenhed i forhold til den rette linie $\bar{d} = \bar{r}$ for hældning = 1. De forbindelser, der er beliggende på denne rette linie, har samme virkning på rejsningerne og på flytningerne og er ikke-specifikke sedativer (S.N.).

For disse forbindelser svarer den anførte værdi for ED50 til gennemsnittet taget fra de to rette regressionslinier.

De forbindelser, for hvilke den absolutte værdi af hældningen for rejsningerne er tydeligt større end værdien for flytningerne, har en specifik virkning på angsten. De er sedativer med anxiolytisk karakter (S.A.). I dette sidstnævnte tilfælde er ED50 beregnet ud fra den rette regressionslinie for rejsningerne.

10 Ovenstående Tabel II viser:

- at forbindelserne fra Eksempel 5 og 6 har en virkningsprofil, der kan sammenlignes med de neuroleptiske stoffer chlorpromazin og haloperidol,
- at forbindelserne fra Eksempel 1-4 har
- 15 en virkningsprofil, der kan sammenlignes med chlordi-azepoxid, og
- at theophyllin er psykostimulerende og er uden virkning på angsten.

20

Forbindelserne fra Eksempel 1 og 2 har været underkastet toxicologiske prøver:

- a) Bestemmelse af akut toxicitet LD50 på han- og hun-mus, idet forbindelserne var opløst i DMSO, og referencen
- 25 var DMSO alene, ifølge J.T.Litchfield og F.Wilcoxon, "Simplified method of evaluating dose-effect experiments", Journal of pharmacology and experimental therapy, bind 96, side 99-113, 1949.
- b) Bestemmelse af akut toxicitet LD50 på han- og hun-rot-
- 30 ter, idet forbindelserne var opløst i DMSO (reference DMSO alene), ifølge C.S.Veil og G.J.Wright, "Intra- and inter laboratory comparative evaluation of single oral test", Toxicology and applied pharmacology, bind
- 35 11, side 378-388, 1967.

Forbindelsen fra Eksempel 1

har ved en basissortering vist følgende aktiviteter:

- c) Diuretisk virkning på hanrotter ifølge W.L.Lipschitz,
Z.Hadidian og A.Kerpcsar, JPET, bind 79, side 97-110,
5 1943.
- d) Antiallergisk virkning på han- og hun-rotter ifølge
J.Goose og A.M.J.N. Blair, Immunol., bind 16, side
749-760, 1969.
- e) Bronchodilatorisk virkning in vitro ifølge F.P.Ludena
10 et al, Arch.int.pharmacodyn., bind 111, side 392-400,
1957.
- f) Antihistaminvirkning in vitro ifølge R.Magnus, Arch.,
f.d., ges.physiol., bind 102, side 123-151, 1904.

Resultaterne fra disse prøver er anført i nedenstå-
15 ende Tabel III:

Tabel III

Forbin- delse fra Eksempel	a LD50 i mg/kg p.o., mus		b LD50 i mg/kg p.o., rotte		c minimal effektiv dosis i mg/kg, der fremkalder tydelig respons	d minimal effektiv dosis i mg/kg, der fremkalder tydelig respons	e minimal effektiv koncen- tration i µg/ml, der fremkalder tydelig respons	f minimal effektiv koncen- tration i µg/ml, der fremkalder tydelig respons
	han	hun	han	hun				
1	91	151	25	15	0,25	uden virkning	10	50
2	-	-	28	19	-	-	-	-

Forklaring: - angiver ikke-prøvet.

Forbindelserne fra Eksempel 1 og 2 har været underkastet adfærdsprøver ifølge "Predictability and specificity of behaviour screening tests for neuroleptic", P.Worms og K.G.Lloyd, Pharmacology, Teratology, bind 5, 5 side 445-450, 1979, omfattende:

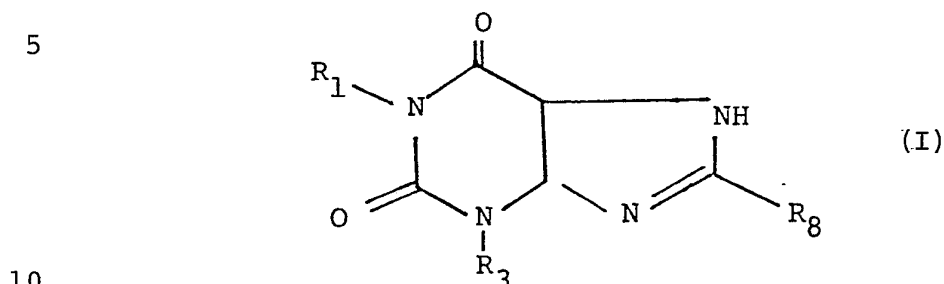
- katalepsi induceret med haloperidol på rotte:
potentialisering ved 1 mg/kg p.o.,
- analgesi induceret med pentobarbital på mus:
potentialisering ved 0,5 mg/kg p.o.,
- 10 - "Klatrepræstation" induceret med apomorphin på mus:
hæmning ved 1 mg/kg p.o.,
- stereotyperet adfærd induceret med apomorphin på rotte:
ingen antagonisme op til 8 mg/kg p.o.,
- rectal temperatur på mus:
- 15 - temperatursænkende virkning ved 2 mg/kg p.o.,
- hypermotilitet induceret med amfetamin på rotte:
antagonisme ved 0,5 mg/kg p.o.

Disse virkninger er typiske for neuroleptica bortset fra, at de ovennævnte forbindelser, i modsætning til så-

20 danne neuroleptica som haloperidol eller chlorpromazin, er uden virkning på den stereotyperede adfærd hos rotte induceret med apomorphin.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-di- eller 1,3,8-trisubstituerede xanthiner med den almene formel (I):



eller fysiologisk acceptable salte deraf, hvor

R_1 er C_2 - C_4 -alkyl, C_3 - C_4 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_3 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 -isoalkenyl),

15 R_3 er C_3 - C_5 -alkyl, C_3 - C_5 -isoalkyl, CH_2 -(C_2 - C_4 -alkenyl) eller CH_2 -(C_3 - C_4 -isoalkenyl),

R_8 er H, methyl eller ethyl

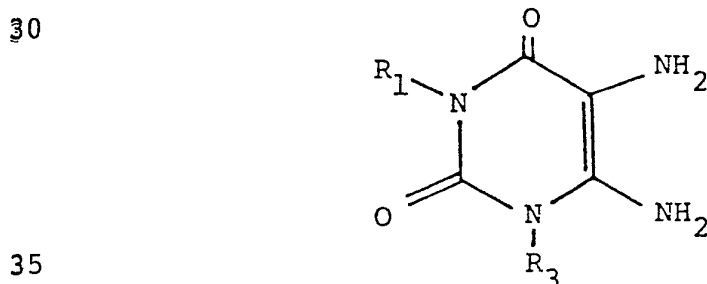
med de betingelser, at

1) når R_8 er H, er R_1 allyl, og

20 2) R_1 og R_3 ikke samtidigt er butyl eller allyl, k e n d e t e g n e t ved, at

a) til fremstilling af forbindelser med formelen (I), hvor R_8 er forskellig fra H, og R_1 og/eller R_3 er alkyl eller isoalkyl som ovenfor defineret, en tilsvarende forbindelse med formelen (I), hvor R_1 og/eller R_3 er alkenyl eller isoalkenyl som ovenfor defineret, hydrogeneres,

b) en forbindelse med formelen:

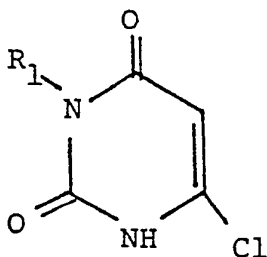


22

omsættes med en syre med formelen $R_8\text{-COOH}$, hvor R_1 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret, med den undtagelse at R_1 og R_3 er forskellige fra isopropyl, og den vundne forbindelse ringsluttet, eller

5 c) en forbindelse med formelen:

10

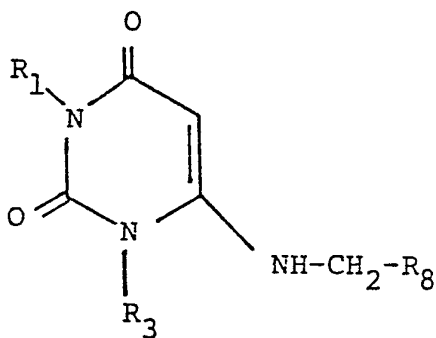


15

omsættes med et alkyleringsmiddel med formelen $R_3\text{-X}$, hvorefter den vundne forbindelse behandles med en amin med formelen $R_8\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ til dannelse af en forbindelse med

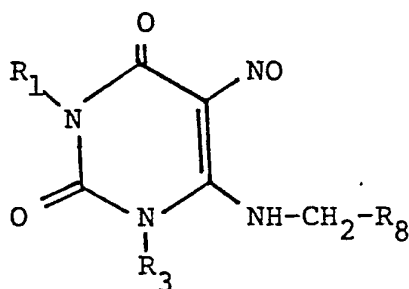
20 formelen:

25



30 der omdannes til 5-nitrosoderivat med formelen:

35



der ringslutter spontant eller ringsluttet ved opvarmning, i hvilke formler R_1 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret, og X er et halogen eller mono- eller disulfat eller p-toluensulfonat,

- 5 og at forbindelser vundet ved fremgangsmåderne a)-c), om ønsket, omdannes til fysiologisk acceptable salte deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem 10 et ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor R_8 er methyl, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem et ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor R_1 er allyl, R_3 er butyl eller isobutyl, og R_8 er H, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

15 4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendet gennem et ved, at der fremstilles en forbindelse, hvor R_1 er allyl, propyl eller isobutyl, og R_3 er propyl, butyl eller isobutyl, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

20 5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendet gennem et ved, at der fremstilles en forbindelse valgt blandt:

- 1-allyl-3-butyl-8-methylxanthin,
1-propyl-3-butyl-8-methylxanthin,
25 1-allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin,
1-propyl-3-isobutyl-8-methylxanthin,
1,3-dipropyl-8-methylxanthin,
1,3-diisobutyl-8-methylxanthin,
30 1-allyl-3-propyl-8-methylxanthin
eller fysiologisk acceptable salte deraf.