



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68831  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patentti myönnetty 11.11.1985  
Patent rekisteröity

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 473/06

**SUOMI—FINLAND**

**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

|                                                                                             |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansökning                                                       | 811067   |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag                                                           | 07.04.81 |
| (23) Alkupäivä — Giltighetsdag                                                              | 07.04.81 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig                                                   | 03.11.81 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkalsun pvm. —<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 31.07.85 |
| (86) Kv. hakemus — Int. ansökan                                                             |          |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet                                          | 02.05.80 |
| Sveitsi-Schweiz(CH) 3431/80-3                                                               |          |
| Toteennäytetty-Styrkt                                                                       |          |

(71) Société des Produits Nestlé S.A., Case postale 353, 1800 Vevey, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Georges Philipposian, Lausanne, Marc Enslin, Yverdon, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivisia di- ja trisubstituoituja ksantiineja - Förfarande för framställandet av farmakologiskt aktiva di- och trisubstituerade xantiner

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat ksantiinit, joiden kaava on

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa

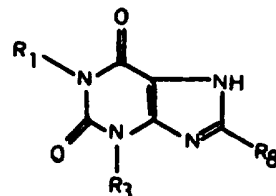
R<sub>1</sub> on C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alkenyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-isoalkenyli);

R<sub>3</sub> on C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkenyli);

R<sub>8</sub> on H, metyyli tai etyyli;

edellyttäen, että 1) kun R<sub>8</sub> on H, R<sub>1</sub> on allyyli ja

2) R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> eivät voi kumpikin tarkoittaa samalla kertaa butyyliä tai allyyliä.



Näillä yhdisteillä on epäspesifinen tai anksiolyyttinen sedatiivinen aktiivisuus.

(57) Sammandrag

Uppfinningen berör xantiner, vars formel är

och deras fysiologiskt godtagbara salter, där R<sub>1</sub> är

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkyl, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alkenyl) eller

CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-isoalkenyl), R<sub>3</sub> är C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-isoalkyl,

CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl) eller CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkenyl),

R<sub>8</sub> är H, metyl eller etyl,

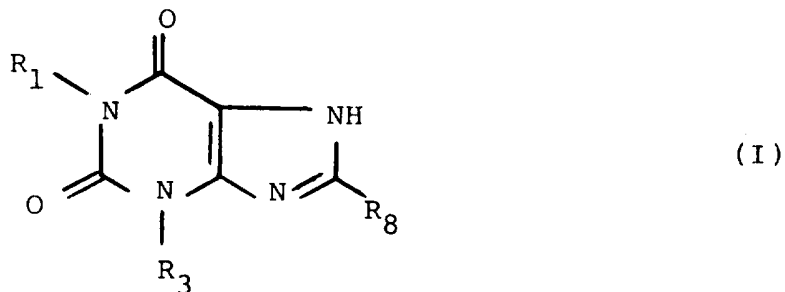
förutsatt att 1) då R<sub>8</sub> är H är R<sub>1</sub> allyl och

2) R<sub>1</sub> och R<sub>3</sub> kan inte båda samtidigt vara butyl eller allyl.

Dessa föreningar har en ospesifisk eller anxiolytisk sedativ aktivitet.

Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivisia di- ja trisubstituoituja ksantiineja - Förfarande för framställandet av farmakologiskt aktiva di- och trisubstituerade xantiner

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivisia di- ja trisubstituoituja ksantiineja, joilla on kaava (I)



ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa

R<sub>1</sub> on C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alkenylyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-isoalkenylyli);

R<sub>3</sub> on C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenylyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkenylyli);

R<sub>8</sub> on H, metyyli tai etyyli;

edellyttäen, että

- 1) kun R<sub>8</sub> on H, R<sub>1</sub> on allyyli tai
- 2) R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> eivät samanaikaisesti tarkoita butyyliä, isobutyyliä tai allyyliä, ja
- 3) kun R<sub>1</sub> on etyyli, R<sub>3</sub> on muuta kuin 2-metyyllibutyyli.

Ksantiineilla tiedetään olevan stimuloiva vaikutus keskus-

hermostojärjestelmään. Ksantiineista esimerkkejä ovat kafeiini ja teofylliini.

Eräitä ksantiineja on kuvattu spasmolyyttisen aktiivisuutensa suhteen, esimerkiksi saksalaisessa patenttihakemuksessa 27 13 389 tai eurooppalaisessa patenttihakemusjulkaisussa 7735.

Nyttemmin on havaittu, että vastoin terapeuttisesti käytettyjä psykostimuloivia ksantiineja eräillä uusilla 1,3- ja 1,3,8-substituoiduilla ksantiineilla on merkittävä sedatiivinen tai ankseolyttinen aktiivisuus ilman, että neuroleptisen aktiivisuuden kannalta tehokkailla annoksilla (ED<sub>50</sub>) havaitaan mitään sivuvaikutuksia.

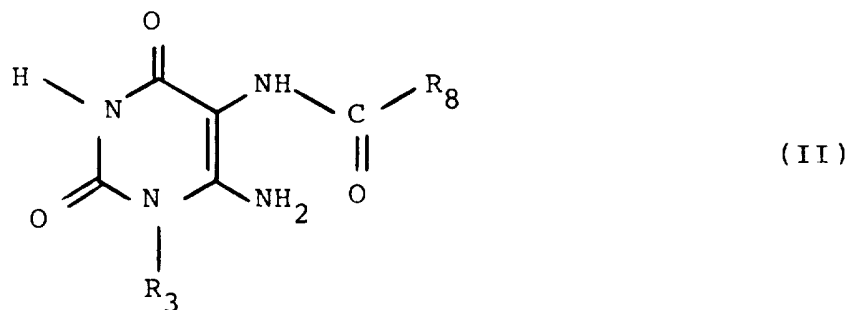
Eräillä uusista ksantiineista on lisäksi diureettinen, anti-allergeeninen, bronkodilatorinen tai anti-histamiini-aktiivisuus minimaalisina tehokkaina annoksina, so. ne aiheuttavat perusseulonnessa merkittävän vasteen, joka on selvästi suurempi kuin neuroleptiseen vaikutukseen tarvittavat annokset (ED<sub>50</sub>). Ts. tämä lisääktiivisuus ei millään tavoin vähennä neuroleptisen aktiivisuuden arvoa.

Yleiskaavaa (I) vastaavien yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävänä suoloina ymmärretään keksinnön yhteydessä suoloja, joita nämä yhdisteet muodostavat farmakologisesti hyväksyttävien emästen kanssa. Kyseessä olevat suolat ovat suoloja, joiden kationit ovat vaarattomia eläinorganismeille ja jotka eivät aiheuta mitään sivuvaikutuksia terapeuttisina annoksina. Tällaisia suoloja ovat ammattimiesten tuntemat alkalimetallien, kuten natriumin ja kaliumin suolat, ja ammoniumin ja amiinien farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Nämä suolat voidaan valmistaa kuumentamalla yleiskaavan (I)

mukaista yhdistettä kyseeseen tulevan emäksen läsnäollessa, kun mukana on tai ei ole liuotinta, minkä jälkeen parhaiten kiteytetään uudelleen.

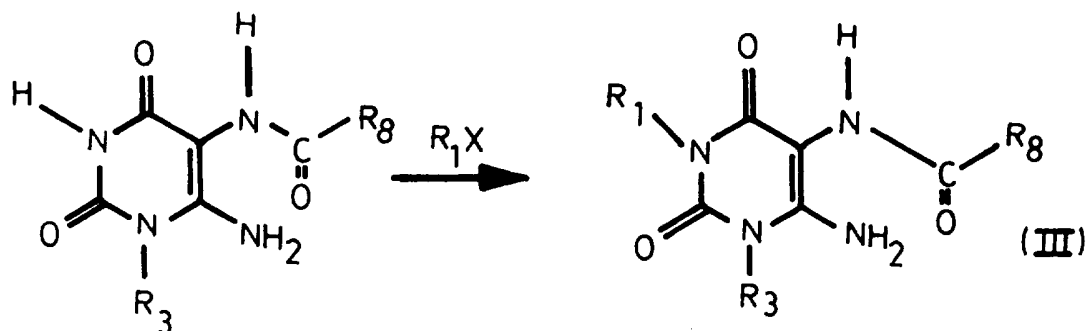
Keksinnön mukaan uudet kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa jollakin seuraavista menetelmistä:

a) Kaavan (II) mukainen urasiili

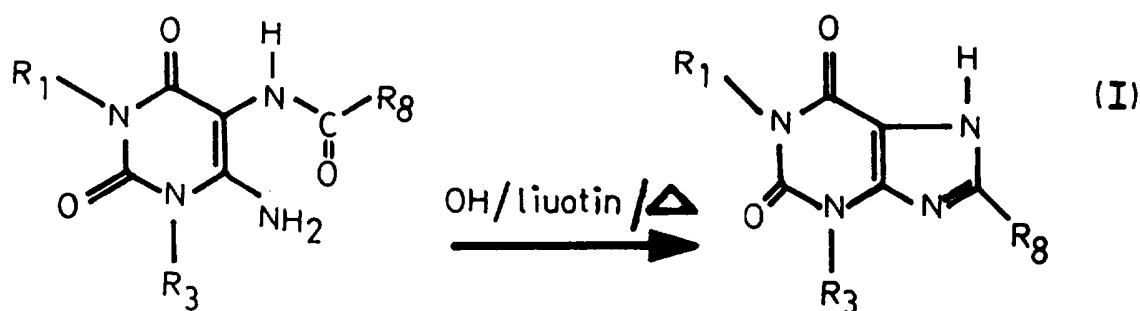


saatetaan reagoimaan kaavan  $R_1$ -X mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa  $R_1$ ,  $R_3$  ja  $R_8$  tarkoittavat samaa kuin yleiskaavassa (I) paitsi, että kumpikaan ryhmistä  $R_1$  ja  $R_3$  ei voi olla isopropyyli, ja X on halogeeniatomi, parhaiten bromi, tai monosulfaatti tai disulfaatti tai p-tolueenisulfaatti, ja saatu yhdiste syklisoidaan. Reaktio suoritetaan parhaiten kaikille reaktiokomponenteille sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa (DMF), dimetyylisulfoksidissa (DMSO) tai heksametyyli-fosforitriamidissa (HMPT) lämpötilassa välillä 20 - 40°C ja alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi kiinteään natriumhydroksidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan

parhaiten dimetyyliformamidissa 20°C:ssa seuraavan kaavion mukaisesti



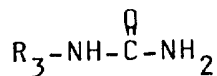
Yleiskaavan (III) mukainen tuote syklisoidaan tämän jälkeen alkalimetallihydroksidin kiehuvaan liuoksessa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



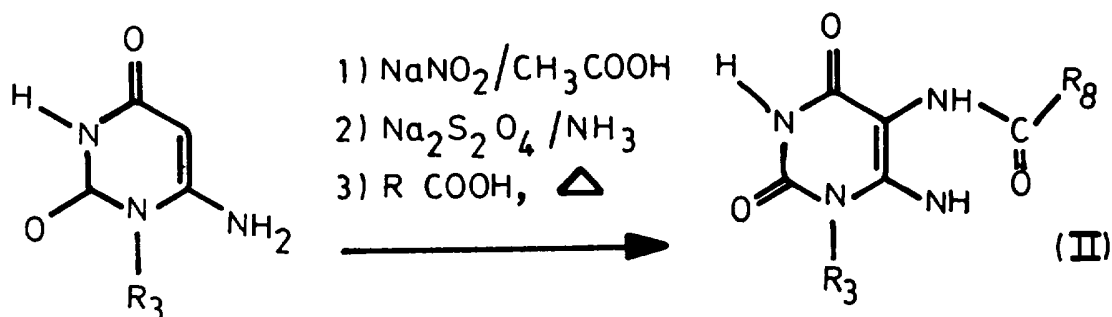
Vaikkakin on mahdollista eristää yleiskaavan (III) mukainen välituote, syklisointi suoritetaan parhaiten suoraan eristämättä tai puhdistamatta kyseistä välituotetta. Tätä varten reaktiomediumi neutraloidaan ja liuotin haihdutetaan, minkä jälkeen jäännös liuotetaan alkalihydroksidiliuokseen ja saatu liuos kuumennetaan refluksointilämpötilaan.

Lähtöaineina käytetty yleiskaavan (II) mukainen urasiili

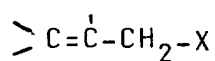
voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi Traube'n menetelmällä (Chem. Ber, 33, 1371 ja 3055, 1900), jossa urea



saatetaan reagoimaan syanoetikkahapon kanssa etikkahappoanhydridissä, etikkahappoanhydridi haihdutetaan ja jäännös käsitellään natriumhydroksidilla, jolloin päästään 1-alkyyli-6-aminourasiiliin, joka sen jälkeen muunnetaan yleiskaavan (II) mukaiseksi yhdisteeksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti



b) Edellä kuvatun menetelmän muunnoksessa hydrataan yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa vähintään toinen substituentteista  $\text{R}_1$  ja  $\text{R}_3$  on alkenyyli tai isoalkenyyli, vastaavaksi tyydytetyksi yhdisteeksi, jossa nämä kaksi mainittua ryhmää ovat alkyylejä tai isoalkyylejä. Tämän synteesitien on havaittu olevan paremman tapauksissa, joissa halutaan saada yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $\text{R}_1$  on propyyli, butyyli tai isobutyyli ja  $\text{R}_3$  on ryhmään  $\text{R}_1$  nähden erilainen alkyyliryhmä, erityisesti, koska yleiskaavan (III) mukaiseen yhdisteeseen johtava alkylointivaihe antaa parempia saantoja kaavan

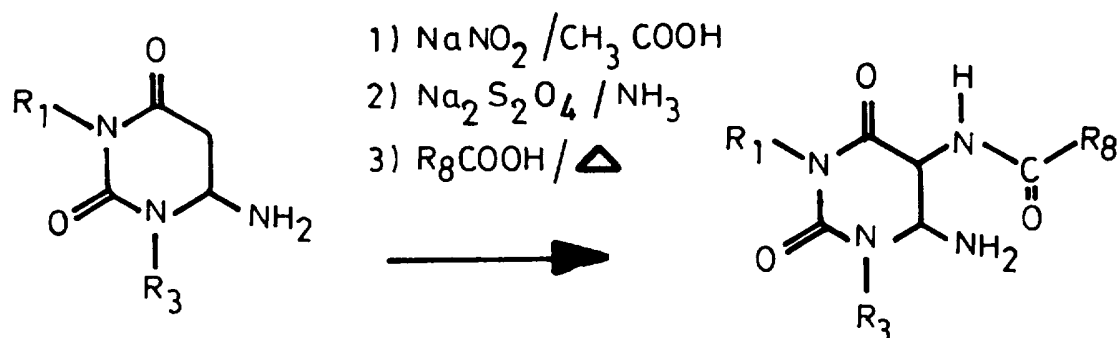


Alkenyyli- tai isoalkenyyli-ryhmän tai kahden alkenyyli- tai isoalkenyyli-ryhmän katalyyttinen hydraus suoritetaan ksantiinien hyvässä liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai etyyliasetaatissa, kun mukana on hydraus-katalyyttiä, kuten Raney-nikkeliä, palladium/aktiivihiiltä (Pd/C) tai platinaoksidia. Yleensä on suositeltavaa käyttää etanolia ja Pd/C-katalyyttiä. Vaikkakin reaktio voidaan suorittaa ylipaineessa ja lämmittäen, parhaana pidetään normaaleja olosuhteita, so. ympäröivää lämpötilaa ja ympäröivää painetta.

Nc1nc(N)c(=O)n(R1)c1=O

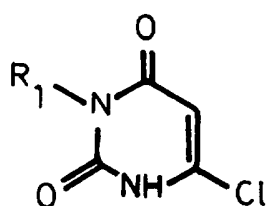
mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan kaavan  $R_8\text{-COOH}$  mukaisen hapon kanssa (jossa  $R_1$ ,  $R_3$  ja  $R_8$  tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi, että  $R_1$  ja  $R_3$  tarkoittavat jotain muuta kuin isopropyyliä) ja saatu yhdiste sykli-  
soidaan. Tässä muunnoksessa, jota parhaiten käytetään sellaista yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseen, joissa  $R_1$  ja  $R_3$  ovat identtisiä, mutta eivät tarkoita isopropyyliä, käytetään lähtöaineena ureaa, joka on identtisesti substituoitu 1- ja 3-asemassa. Tämä lähtöaine käsitellään syanoetikkahapolla etikkahap-  
poanhydridin läsnäollessa ja sen jälkeen natriumhydroksi-  
dilla Traube'n klassisen synteessin mukaisesti niin, että muodostuu 1,3-dialkyyli-6-aminourasiilia, joka

sen jälkeen muunnetaan yleiskaavan (III) mukaisiksi yhdisteiksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti, jolloin voidaan välttää alkylointivaihe:

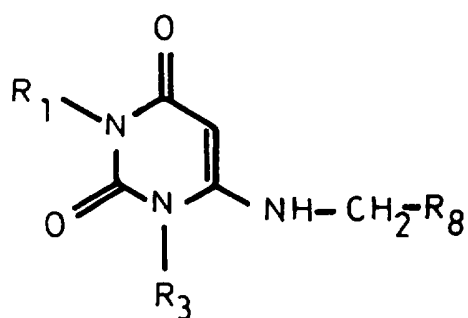


Näin saatu yleiskaavan (III) mukainen yhdiste syklisoidaan sen jälkeen edellä mainitun menetelmän mukaisesti yleiskaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

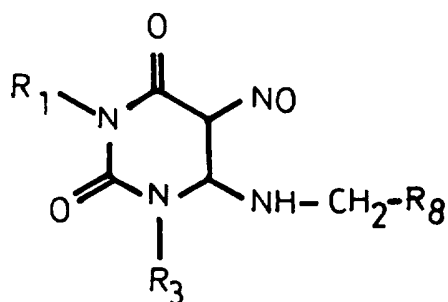
d) Viimeisessä menetelmässä saatetaan yhdiste, jonka kaava on



reagoimaan kaavan  $\text{R}_3\text{-X}$  mukaisen alkylointiaineen kanssa, saatu yhdiste käsitellään kaavan  $\text{R}_8\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  mukaisen amiinin kanssa, jossa  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{X}$  ja  $\text{R}_8$  tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on



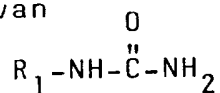
joka muunnetaan kaavan



mukaiseksi 5-nitrosojohdokseksi, joka syklisoituu spontaanisesti tai joka syklisoidaan kuumentamalla.

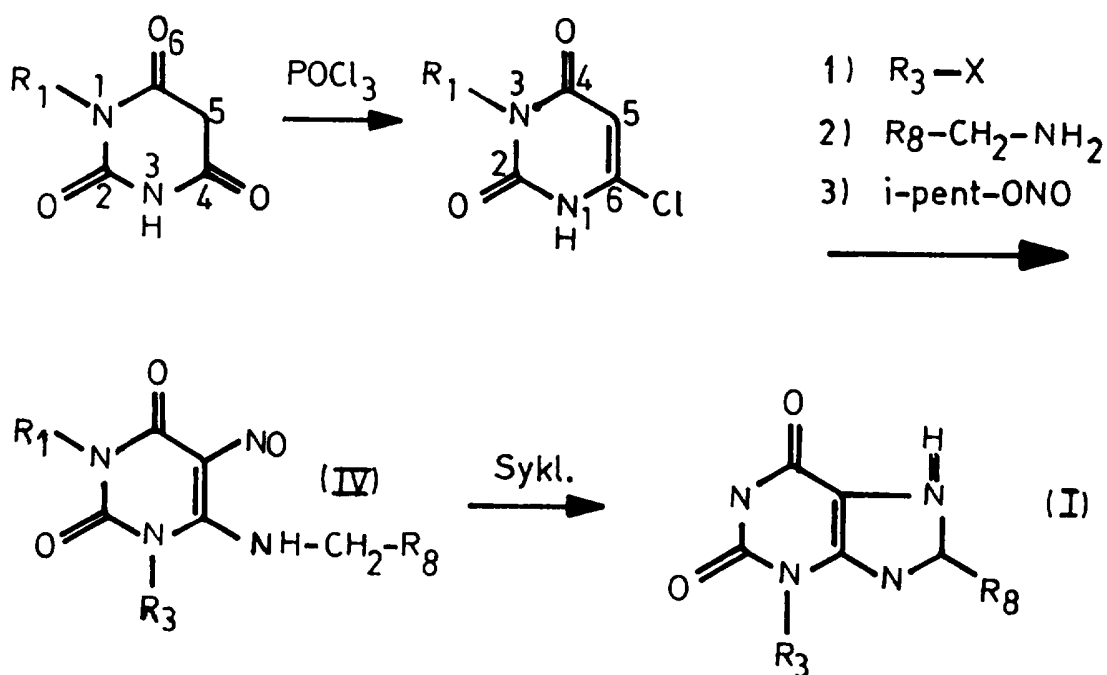
Tätä viimeistä menetelmää voidaan erityisesti soveltaa sellaisiin yleiskaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, joissa ainakin toinen ryhmistä  $R_1$  ja  $R_3$  on isopropyyli. Menetelmä on samanlainen kuin Goldner'in, Dietz'in ja Carstens'in kuvaama menetelmä, esimerkiksi julkaisussa Jutus Liebigs Ann. chem. 691, 142, 1966.

Lähtöaineena käytetään kaavan



mukaista monosubstituoitua ureaa, joka saatetaan reagoimaan dietyylimalonaatin kanssa etanolissa natriumetylaatin läsnäollessa. Tällöin muodostuu 1-substituoitua barbituuri-

happoa, joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan klooraus-  
 aineen, esimerkiksi fosforioksikloridin kanssa 6-kloori-  
 urasiiliksi, jolloin substituentti  $R_1$  sijaitsee 3-asemassa.  
 6-klooriurasiili käsitellään tämän jälkeen alkylointiaineel-  
 la  $R_3-X$ , jolloin muodostuu 1- $R_3$ , 3- $R_1$ -dialkyyli-substituoitu  
 urasiili. Kaavan  $R_8-CH_2-NH_2$  mukaisen amiinin läsnäollessa.  
 Tästä urasiilista saadaan 6-aminojohdos, johon liitetään  
 nitrosoryhmä, esimerkiksi käyttämällä isopentyynitriittiä  
 5-asemassa, jolloin muodostuu seuraavaa yleiskaavaa  
 (IV) vastaava urasiili. Tämä urasiili (IV) syklistoituu  
 joko spontaanisti tai syklistoidaan kuumentamalla, jolloin  
 saadaan yleiskaavan (I) vastaava ksanteeni, kuten on  
 esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa



Oheinen keksintö koskee myös farmaseuttista yhdistettä,  
 joka sisältää yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä neuro-  
 leptiseen aktiivisuuteen riittävän määrän yhdistelmänä  
 inertin farmaseuttisesti hyväksyttävän tukiaineen kanssa.

Keksinnön mukainen lääkeaine voi olla tehty erilaisiksi farmaseuttisiksi muodoiksi, jotka sisältävät tavanomaisia apuaineita tai väliteaineita, kuten tableteiksi, kapsleiksi, lääkepuikoiksi, liuoksiksi, suspensioiksi. Nämä voidaan antaa oraalisesti, kielen alla rektaalisesti, subkutaanisti, lihaksensisäisesti, intravenöösisti tai inhaloimalla annoksina 0,0004 - 0,4 g per päivä.

Keksintöä on havainnollistettu seuraavilla esimerkeillä, joissa mainitut määrät tarkoittavat painomääriä ellei toisin ole mainittu:

#### ESIMERKKI 1

##### 1-allyyli-3-butyli-8-metyyliksanteenisyntesi

###### 1) 1-butyli-6-aminourasiili

115 g (1 mooli) butyyliureaa ja 94 g (1,1 moolia) syano-etikkahappoa kuumennetaan 2 tuntia 75 - 80°C:ssa 200 ml:ssa etikkahappoanhydridiä. Seos jäähdytetään ja siihen lisätään 500 ml eetteriä. Sakka otetaan talteen, pestään eetterillä ja kuivataan.

Näin saatu tuote suspendoidaan seokseen, joka sisältää 300 ml vettä ja 150 ml etanolia. Saatu suspensio kuumennetaan 85°C:een ja sen jälkeen siihen lisätään hitaasti 75 ml 10-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta. Kiinteä aines liukenee ja lyhyen ajan kuluttua urasiili alkaa saostua. Lisäyksen jälkeen seoksen annetaan reagoida vielä 30 minuuttia. Reaktiotuote tehdään happameksi pH-arvoon 5 suolahapolla, annetaan jäähtyä ja sakka suodatetaan. Jäävesi-pesun jälkeen saadaan 100 g värittömiä jauhemaisia kiteitä.

###### 2) 1-butyli-5-nitroso-6-aminourasiili

91,5 g (0,5 moolia) 1-butylyli-6-aminourasiilia suspendoidaan 1 litraan vettä reaktorissa, joka on varustettu magneettisella sekoittimella. Suspensioon lisätään liuos, joka sisältää 38 g natriumnitriittiä 250 ml:ssa vettä. Sen jälkeen lisätään tipottain ja samalla sekoittaen 65 ml etikkahappoa, minkä jälkeen seosta sekoitetaan 18 tuntia ympäröivässä lämpötilassa. Jäähauteella jäähdytämisen jälkeen sakka erotetaan suodattamalla, jolloin saadaan 90 g violetinvärisiä kiteitä.

3) 1-butylyli-5,6-diaminourasiili

84,8 g (0,4 moolia) 1-butylyli-5-nitroso-6-aminourasiilia suspendoidaan 440 ml:aan ammoniumhydroksidin 50-prosenttista vesiliuosta. Saatu suspensio kuumennetaan 80°C:een. 30 minuutin aikana lisätään annoksittain ja samalla sekoittaen 88 g (0,48 moolia) natriumditioniittia. Sen jälkeen sekoittamista jatketaan 30 minuuttia 80°C:ssa ja tämän jälkeen yön yli huoneen lämpötilassa. Tuote jäähdytetään jäällä, sakka erotetaan suodattamalla ja pestään sen jälkeen pienellä määrällä vettä, jolloin saadaan 62 g kiteistä ainetta erittäin hienojakoisena jauheena.

4) 1-butylyli-5-asetyyliamino-6-aminourasiili

59,4 g (0,3 moolia) 1-butylyli-5,6-diaminourasiilia refluksoidaan lauhduttimella varustetussa reaktorissa 2 tunnin ajan 240 ml:ssa etikkahappoa samalla sekoittaen. Etikkahappo haihdutetaan ja jäännös otetaan pieneen määrään etanolia, joka sen jälkeen haihdutetaan. Tämä toimenpide toistetaan, kunnes saadaan puolittain kiteinen jäännös. Näin saatua puolittain kiteistä jäännöstä hierretään sen jälkeen, kunnes se jähmettyy kokonaan. Kiinteä aine suodatetaan ja pestään eetterillä, jolloin saadaan 72 g hienojakoisia, hieman kellertäviä kiteitä.

5) 1-allyyli-3-butyli-8-metyyliksantiini

13,2 g (0,05 moolia) 1-butyli-5-amino-6-asetyyliamino-urasiilia liuotetaan 110 ml:aan dimetyyliformamidia. Saatuun liuokseen lisätään sekoittaen 2,4 g (0,06 moolia) natriumhydroksidia ja 7,3 g (0,06 moolia) allyylibromidia. Reaktio tapahtuu ympäröivässä lämpötilassa 30 - 60 minuutin aikana.

Reaktioseos neutraloidaan suolahapon väkevällä liuoksella pH-arvoon 5 ja sen jälkeen haihdutetaan dimetyyliformamidi. Öljymäinen jäännös liuotetaan 40 ml:aan 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta ja saatua liuosta refluksoidaan 2 tuntia. Sen jälkeen tuote jäähdytetään ympäröivään lämpötilaan, pestään dikloorimetaanilla (2 x 10 ml) ja säädetään pH-arvoon 5 väkevällä HCl-liuoksella. Sakka uutetaan dikloorimetaanilla (3 x 20 ml), minkä jälkeen liuos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 6,5 g värillisiä kiteitä. Kiteistä poistetaan väri käsittelemällä aktiivihielemällä 1 tunnin ajan kiehuvaan etanolissa. Kiteyttämällä etanolin ja veden 1:1 seoksesta saadaan värittömiä untuvaisia kiteitä. Sulamispiste: 170 - 171°C. Hiilen NMR-spektri (C-NMR) on esitetty seuraavassa taulukossa 2.

ESIMERKIT 2 - 10

Noudattamalla esimerkissä 1 kuvattua menettelyä valmistetaan seuraavassa taulukossa 1 esitetyt yhdisteet käyttämällä sopivia reaktiokomponentteja, jotka sisältävät ryhmät  $R_1$ ,  $R_3$  ja  $R_8$ , so. vastaavasti: monosbustituoitu urea vaiheessa 1, karboksyylihappo vaiheessa 4 ja alkylointiaine vaiheessa 5. Seuraavassa taulukossa 2 on esitetty uudelleenkiteyttämisen liuotin, sulamispisteet ja hiilen NMR-arvot.

Taulukko 1

| Esim.<br>n:o | Yhdiste                                         | Urea (vaihe 1)  | Happo (vaihe 4) | Alkylolintiaine<br>(vaihe 5)       |
|--------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| 2            | 1-allyyli-3-butyliksaantiini                    | Butyyliurea     | Muurahaishappo  | Allyylibromidi                     |
| 3            | 1-allyyli-3-isobutyliksaantiini                 | Isobutyliurea   | Muurahaishappo  | Allyylibromidi                     |
| 4            | 1-allyyli-3-isobutyli-8-metyyli-<br>ksantiini   | Isobutyliurea   | Etikkahappo     | Allyylibromidi                     |
| 5            | 1-allyyli-3-butyli-8-etyyli-<br>ksantiini       | Butyyliurea     | Propionihappo   | Allyylibromidi                     |
| 6            | 1-allyyli-3-propyyli-8-metyyli-<br>ksantiini    | Propyyliurea    | Etikkahappo     | Allyylibromidi                     |
| 7            | 1-allyyli-3-isopentyyli-8-<br>metyyliksaantiini | Isopentyyliurea | Etikkahappo     | Allyylibromidi                     |
| 8            | 1-etyyli-3-butyli-8-metyyli-<br>ksantiini       | Butyyliurea     | Etikkahappo     | Dietyylisulfaatti                  |
| 9            | 1,8-dietyyli-3-butyliksaantiini                 | Butyyliurea     | Propionihappo   | Dietyylisulfaatti                  |
| 10           | 1-butyli-3-allyyli-8-metyyli-<br>ksantiini      | Alkyliurea      | Etikkahappo     | Butyyli-p-to-<br>luenisulfonyaatti |

ESIMERKKI 111-propyyli-3-butyli-8-metyyliksantiinin synteesi

5 g 1-allyyli-3-butyli-8-metyyliksantiinia (esimerkki 1) liuotetaan 100 ml:aan etanolia hydrauslaitteessa, minkä jälkeen lisätään 500 mg Pd (10 %)/C-katalyyttiä. Hydraus suoritetaan ympäröivässä lämpötilassa, kunnes vedyn kulutus lakkaa (noin 1 tunti). Seos suodatetaan lämmittäen, sakka pestään etanolilla ja liuotin haihdutetaan pois suodoksesta, jolloin jäljelle jää 5 g värittömiä kiteitä, jotka kiteytetään uudelleen metanolista. Sp.: 174 - 175<sup>o</sup>C. C-NMR (taulukko 2).

ESIMERKIT 12 ja 13

Esimerkissä 11 kuvatulla tavalla valmistetaan 1-propyyli-3-isobutyli-8-metyyliksantiinia 1-allyyli-3-isobutyli-8-metyyliksantiinista (esimerkki 4) ja 1-butyli-3-propyyli-8-metyyliksantiinia 1-butyli-3-allyyli-8-metyyliksantiinista (esimerkki 10).

Näiden yhdisteiden sulamispiste, uudelleenkiteyttämisen liuotin ja hiilen NMR-arvot on esitetty seuraavassa taulukossa 2.

ESIMERKKI 141,3-dipropyyli-8-metyyliksantiinin valmistus1) 1,3-dipropyyli-6-aminourasiili

37,5 g (0,26 moolia) 1,3-dipropyyliureaa ja 22,5 g (0,26 moolia) syanoetikkahappoa kuumennetaan 2 tuntia 70<sup>o</sup>C:ssa 125 ml:ssa etikkahappoanhydridiä. Sen jälkeen etikkahappoanhydridi haihdutetaan, jolloin jäljelle jää noin 90 g öljymäistä jäännöstä.

Tähän jäännökseen lisätään hitaasti ja samalla sekoittaen 290 ml natriumhydroksidin 10-prosenttista vesiliuosta. Seoksen lämpötila nousee spotaanisti ja öljy liukenee. Pian tämän jälkeen muodostuu sakkaa. Seoksen annetaan jäähtyä ympäröivään lämpötilaan, saostetaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 55 g hieman kellertävää kiteistä jauhetta.

2) 1,3-dipropyli-5-nitroso-6-aminourasiili

Tämä yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkissä 1, vaihe 2.

3) 1,3-dipropyli-5,6-diaminourasiili

Tämä yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkissä 1.3.

4) 1,3-dipropyli-5-asetyyliamino-6-aminourasiili

Tämä yhdiste valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkissä 1.4.

5) 1,3-dipropyli-8-metyyliksantiini

15 g 1,3-dipropyli-5-asetyyliamino-6-aminourasiilia (4) refluksoidaan 1 tunti 150 ml:ssa natriumhydroksidin 10-prosenttista vesiliuosta. Liuos jäähdytetään ja tehdään väkevällä suolahapolla happameksi pH-arvoon 2. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin jäljelle jää 13 g värittömiä kiteitä.

Näin saaduista kiteistä poistetaan väri käsittelemällä aktiivihiilellä 1 tunti etanolin ja veden 1:1 seoksessa. Kiteyttämällä uudelleen koostumukseltaan samanlaisesta seoksesta saadaan värittömiä untuvaisia kiteitä, joiden

sulamispiste on 202 - 203<sup>0</sup>C. C-NMR (taulukko 2).

#### ESIMERKKI 15

1,3-di-isobutylyli-8-metyyliksantiini valmistetaan 1,3-di-isobutylyliureasta esimerkissä 14 kuvatulla menetelmällä. Sulamispiste, uudelleenkiteyttämisen liuotin ja C-NMR-arvot on esitetty taulukossa 2.

#### ESIMERKKI 16

##### 1-isopropylyli-3-butylyli-8-metyyliksantiinin valmistus

##### 1) 1-isopropylylibarbituurihappo

13,8 g (0,6 moolia) natirumia liuotetaan 250 ml:aan vedetöntä etanolia. Saatuun liuokseen lisätään 61,2 g (0,46 moolia) dietyylimalonaattia ja 47,3 g isopropylyliureaa (0,46 moolia). Näin muodostunutta seosta kuumennetaan 7,5 tuntia 120<sup>0</sup>C:ssa (hauteen lämpötila). Jäähdytymisen jälkeen lisätään hitaasti väkevän suolahapon ja veden liuosta (1:4), kunnes reaktion aikana muodostunut sakka on liuennut. Saatu liuos haihdutetaan, kunnes muodostuu sakkaa, minkä jälkeen seoksen annetaan seistä 0<sup>0</sup>C:ssa. Tämän jälkeen sakka erotetaan suodattamalla, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 75 g värittömiä kiteitä.

##### 2) 3-isopropylyli-6-klooriurasiili

350 ml fosforioksikloridia, joka sisältää 15 ml vettä, lisätään hitaasti 75 g:aan (0,44 moolia) 1-isopropylyli-barbituurihappoa. Voimakkaan eksotermisen reaktion laannuttua refluksoidaan reaktioseosta 1 tunti. Ylimääräinen fosforioksikloridi poistetaan haihduttamalla tyhjiössä ja öljymäinen jäännös kaadetaan jäille, jolloin saadaan sakkaa. Sakka erotetaan suodattamalla, pestään jäävedellä ja kuivataan.

Näin saadaan 55 g kellertäviä kiteitä.

3) 1-butyylim-3-isopropylim-6-klooriurasiili

16,6 g (0,12 moolia) kaliumkarbonaattia ja 24 g (0,105 moolia) butyylim-p-tolueenisulfonaattia lisätään liuokseen, joka sisältää 19 g (0,10 moolia) 3-isopropylim-6-klooriurasiilia 200 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta kuumennetaan 1 tunti 80°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös otetaan veteen, minkä jälkeen uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää 24 g vaaleankeltaista öljymäistä tuotetta.

4) 1-butyylim-3-isopropylim-6-etyylimaminourasiili

100 ml etanolia ja 100 ml 70-prosenttista etylimamiinin vesiliuosta lisätään edellä saatuun öljyyn (0,1 moolia). Koko seosta refluksoidaan sen jälkeen 2 tuntia ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 25 g keltaista öljymäistä tuotetta, joka käytetään puhdistamatta.

5) 1-isopropylim-3-butyylim-8-metyyliksantiini

Edellä saatu öljy liuotetaan 100 ml:aan etanolia. Sen jälkeen lisätään 30 tippaa etanolipitoista suolahappoliuosta ja tämän jälkeen lisätään sekoittaen 25 ml isopentyylinitriittiä (lisätään hitaasti, 15 minuuttia). Seoksen annetaan sen jälkeen reagoida vielä tunti. Saatu liuos on tummanvioletti väriltään. Liuos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan laimeaan natriumhydroksidiin ja saatu liuos tehdään väkevällä suolahapolla happameksi pH-arvoon 2. Seosta seisotetaan 0°C:ssa ja muodostunut sakka suodatetaan, liuotetaan kloroformiin ja saatu liuos suodatetaan pylväällä, joka sisältää 50 g silikageeliä (eluointiaineena kloroformi). Näin saadaan 10 g hieman värillisiä kiteitä. Tuote kiteytetään kaksi kertaa uudelleen etanolin ja veden 1:1 seok-

sesta, jolloin saadaan hienojakoisia värittömiä kiteitä,  
sp. 172 - 173°C. C-NMR (taulukko 2).

TAULUKKO 2

Esim. Sp. Uudelleenki- C-NMR-arvot (CDCl<sub>3</sub>; δ ppm)  
n:o (°C) teyttämisen  
liuotin Referenssi: TMS (tetrametyylisilaani)

|   |         |                           |                                                                                               |
|---|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 170-171 | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 | 13.8; 14.8; 20.0; 30.2; 43.8; 43.8; 106.7; 117.3; 132.4;<br>149.7; 150.7; 152.4; 155.6;       |
| 2 | 149-150 | MeOH                      | 13.8; 20.0; 30.2; 43.7; 43.9; 107.0; 117.5; 132.2; 140.6<br>149.0; 157.7; 155.9;              |
| 3 | 194-195 | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 | 20.0; 20.0; 27.4; 43.8; 51.0; 106.9; 117.5; 132.2; 140.5;<br>149.4; 151.0; 156.1;             |
| 4 | 226-227 | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 | 14.8; 19.9; 19.9; 27.2; 43.7; 50.8; 106.5; 117.2; 132.4;<br>150.1; 151.0; 152.3; 155.6;       |
| 5 | 153-154 | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 | 12.6; 13.8; 20.0; 22.7; 30.2; 43.7; 43.3; 106.7; 117.2;<br>132.5; 149.6; 150.8; 155.5; 157.4; |
| 6 | 186-187 | MeOH                      | 11.1; 14.8; 21.4; 43.7; 45.4; 106.6; 117.3; 132.4; 149.7;<br>150.7; 152.3; 155.6;             |
| 7 | 171-172 | MeOH                      | 14.8; 22.5; 22.5; 26.1; 36.8; 42.6; 43.7; 106.7; 117.3;<br>132.4; 149.7; 150.6; 152.4; 165.6; |
| 8 | 214-215 | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1 | 13.3; 13.8; 14.7; 20.0; 30.2; 36.9; 43.7; 106.8; 149.5;<br>150.7; 152.1; 155.7;               |

TAULUKKO 2 (jatkoa)

| Esim.<br>n:o | Sp.<br>(°C) | Uudelleenki-<br>teyttämisen<br>liuotin | C-NMR-arvot (CDCl <sub>3</sub> ; δ ppm)<br>Referenssi: TMS (tetrametyylisilaani)            |
|--------------|-------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9            | 153-154     | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1              | 12.5; 13.3; 13.8; 20.0; 22.7; 30.3; 36.9; 43.7; 106.9;<br>149.4; 150.9; 155.7; 157.1;       |
| 10           | 196-197     | MeOH                                   | 13.8; 14.7; 20.3; 30.2; 41.7; 45.7; 106.8; 117.8; 131.6;<br>149.2; 150.7; 152.2; 155.8;     |
| 11           | 174-175     | MeOH                                   | 11.4; 13.8; 14.7; 20.0; 21.5; 30.2; 43.3; 43.8; 106.8;<br>149.5; 151.0; 152.1; 155.9; . ;   |
| 12           | 230-231     | MeOH                                   | 11.4; 14.7; 19.9; 19.9; 21.4; 27.3; 43.3; 50.8; 106.7;<br>149.9; 151.2; 152.0; 155.9;       |
| 13           | 189-190     | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1              | 11.1; 13.8; 14.7; 20.3; 21.4; 30.2; 41.6; 45.4; 106.8;<br>149.6; 150.9; 152.1; 155.9;       |
| 14           | 202-203     | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1              | 11.1; 11.5; 14.7; 21.4; 21.4; 43.3; 45.4; 106.8; 149.5;<br>151.0; 152.1; 155.8;             |
| 15           | 241-242     | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1              | 14.7; 19.9; 19.9; 20.3; 20.3; 27.2; 27.4; 48.6; 50.8;<br>106.7; 149.9; 151.5; 152.0; 156.1; |
| 16           | 172-173     | EtOH/H <sub>2</sub> O 1:1              | 13.8; 14.8; 19.7; 19.7; 20.1; 30.2; 43.7; 46.4; 107.1;<br>149.4; 150.9; 152.0; 156.5;       |

ESIMERKKI 17

Edellisten esimerkkien mukaisesti saadut ksantiinit olivat kohteena tutkimuksissa, joissa seurattiin rottien käyttäytymistä uuden ympäristön aiheuttaman levottomuuden funktiona. Rottien levottomuus ilmenee eläimen nousemisena kahdelle takajalalleen, kun taas lokomotiivinen aktiivisuus ilmenee liikkumisena.

Menetelmä

Levottomuustila aiheutetaan asettamalla "naiivit" Sprague-Dawley (Iffa-Credo, Ranska) urosrotat, joiden paino on 260 - 300 g, uuteen ympäristöön. Tämä ympäristö tarkoittaa Macrolon-häkkejä (30 x 25 cm), jotka sijaitsevat äänieristetyssä, ilmastoidussa huoneessa (22°C/suhteellinen kosteus 50%).

Takajaloille nousujen ja liikkeiden määrä määritetään automaattisesti IR-fotosähkökennojen avulla, jotka toistettavuussyistä antavat sähköpulsseja vain eläimen aktiivisista liikkeistä eikä sen staattisista liikkeistä, kuten sen pään ja hännän liikkeistä. Nämä valosähköiset kennot skannaavat häkit kahdella eri korkeudella, jotta voitaisiin erottaa pystyynnousemiset muista liikkeistä. Takajaloille nousujen ja liikkeiden määrä lasketaan kahden valosähköisten kennojen rivin avulla, otetaan muistiin ja luetaan käyttämällä printteriä tehdyn ohjelman mukaisesti.

Testattava yhdiste, joka on natriumsuolan liuoksena, annetaan oraalisesti oesofaagisondin avulla (referenssinä annetaan tislattua vettä 6 ml/kg) 30 minuuttia ennenkuin eläimet laitetaan häkkiin. Takajaloille nousujen ja liikkeiden määrä määritetään 15 minuutin aikana sen jälkeen, kun eläimet on laitettu häkkeihin, verrattuna referenssiaineen aiheuttamaan vaikutukseen.

Tulosten laskeminen

ED 50-annos (joka annetaan mg/kg:na), so. yhdisteen määrä, joka tarvitaan muuttamaan liikunta-aktiivisuutta noin 50 % referenssiaineen suhteen, määritetään testattavien yhdisteiden liikkeiden ja takajaloille nousujen määrään kohdistuvista vaikutuksista annettujen progressiivisten annosten funktiona, kun vaikutus ilmoitetaan prosenttina siitä liikkeiden ja takajaloille nousujen määrästä, jotka on saatu referenssiaineella.

Liikkeiden ja takajaloille nousujen regressiokäyrät määritetään saaduista arvoista Saubrie'n kuvaamalla menetelmällä, P.J. Pharmacol, (Pariisi) 2 (1971) 457-472. Näiden regressiokäyrien lauseke vastaa keskiarvoa, joka on ilmoitettu prosentteina vertailuaineiden vaikutuksesta tuotteen funktiona annosten 10-logaritmin avulla (huomioonotetaan vain annokset, jotka eivät pienennä liikkumisaktiivisuutta enempää kuin 75 %).

Liikkeiden ja takajaloille nousujen määrää vastaavien regressiokäyrien gradientteja verrataan tallentamalla liikekäyrän gradientin arvo abskissalla (d) ja pystyyn-nousukäyrän gradientin arvo ordinaatalla (r) suorakulmaisessa koordinaatistossa. Nämä arvot merkitsevät teho-annos-suhdetta tietyllä yhdisteellä.

Tutkimuksessa määritetään myös liikkeiden gradienttiarvon suhde takajaloille nousujen gradientti-arvoon. Tämän avulla voidaan määrittää spesifisyys, joka tietyn aineen vaikutuksella on levottomuustila.

Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3:

Taulukko 3

| Yhdiste<br>esimer-<br>kistä<br>n:o | ED 50<br>(mg/kg) | Liikkeiden<br>gradientti<br>≠ 0 (d) | Takajaloil-<br>le nousujen<br>gradientti<br>≠ 0 (r) | Gradienttien<br>suhde<br>d/r | Vaiku-<br>tus |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|---------------|
| 1                                  | 0,14             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| 2                                  | 1,60             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 3                                  | 0,98             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 4                                  | 0,25             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| 5                                  | 6,24             | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 6                                  | 0,27             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,01$     | S.A.          |
| 7                                  | 1,03             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,01$                                       | $\leq 1$ ; $p \leq 0,01$     | S.A.          |
| 8                                  | 1,02             | $p \leq 0,05$                       | $p \leq 0,01$                                       | $\leq 1$ ; $p \leq 0,05$     | S.A.          |
| 9                                  | 2,38             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 10                                 | 3,95             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| 11                                 | 0,35             | $p \leq 0,001$                      | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 12                                 | 0,25             | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,01$                                       | $\leq 1$ ; $p \leq 0,001$    | S.A.          |
| 13                                 | 1,05             | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,01$                                       | $\leq 1$ ; $p \leq 0,05$     | S.A.          |
| 14                                 | 0,37             | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,001$                                      | $\leq 1$ ; $p \leq 0,01$     | S.A.          |
| 15                                 | 0,42             | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| 16                                 | 1,76             | $p \leq 0,05$                       | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| Kloori-<br>promat-<br>siini        | 21               | $p \leq 0,05$                       | $p \leq 0,05$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| Haloperi-<br>doli                  | 1                | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,01$                                       | n.s.                         | S.N.          |
| Klooridi-<br>atsepok-<br>sidi      | 12               | $p \leq 0,01$                       | $p \leq 0,01$                                       | $\leq 1$ ; $p \leq 0,01$     | S.A.          |
| Teofyl-<br>liini                   | -                | $p \leq 0,001$                      | n.s.                                                | $\geq 1$ ; $p \leq 0,001$    | P             |

Selitykset:

- Gradientit on verrattu "t"-testillä todennäköisyyksillä  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  ja  $p \leq 0,001$ .

- n.s. tarkoittaa, että gradientti ei merkitsevästi eroa nolasta tai että liikkeiden ja takajaloille nousujen gradienttien välinen suhde ei merkitsevästi eroa yhestä.
- S.N. tarkoittaa, että yhdisteellä on epäspesifinen sedatiivinen vaikutus
- S.A. osoittaa sedatiivisen vaikutuksen olevan luonteeltaan anksiolyyttinen
- P tarkoittaa psykostimuloivaa

### Johtopäätökset

Yhdisteen vaikutuksen määrää sen asema gradientin = 1 käyrän  $d = r$  suhteen. Tällä käyrällä sijaitsevilla yhdisteillä on samanlainen vaikutus takajaloille nousuihin ja liikkeisiin, koska ne ovat sedatiiveja, joilla on epäspesifinen vaikutus (S.N.). Näillä yhdisteillä vastaa mainittu ED 50 keskiarvoa, joka on saatu näistä kahdeta regressiokäyrästä.

Yhdisteillä, joilla takajaloille nousujen gradientin absoluuttinen arvo on merkittävästi suurempi kuin liikkeiden gradientin arvo, on spesifinen vaikutus levottomuustilaan. Nämä yhdisteet ovat luonteeltaan anksiolyyttisiä sedatiiveja (S.A.). Tässä tapauksessa ED 50-arvo lasketaan takajaloille nousujen regressiokäyrästä.

Taulukko 3 osoittaa

- että esmerkkien 1, 4, 10, 15 ja 16 yhdisteillä on samanlainen vaikutusprofiili kuin klooripromatsiini- ja haloperidoli-neuroleptikoilla,
- että esimerkkien 2, 3, 5 - 9 ja 11 - 14 yhdisteillä on samanlainen vaikutusprofiili kuin klooridiatsepoksidilla,
- että teofylliini on psykostimuloiva ja että sillä

ei ole mitään vaikutusta levottomuustilaan.

#### ESIMERKKI 18

Esimerkkien 1, 2, 4, 11 ja 12 mukaisilla yhdisteillä tehtiin toksisuuskokeet:

a) Akuutti toksisuus LD 50 määritettiin naaras- ja uros-hiirillä DMSO-liuoksessa käyttämällä vertailuna pelkästään DMSO J.T.Litchfield'in ja F. Wilcoxon'in menetelmällä "Simplified method of evaluating dose-effect experiments", Journal of pharmacology and experiments", Journal of pharmacology and experimental therapy, Vol. 96, sivut 99 - 113, 1949.

b) Akuutti toksisuus LD 50 määritettiin uros- ja naaras-rotilla DMSO-liuoksessa (vertailuna pelkkä DMSO) C.S. Veil'in ja G.J. Wright'in menetelmällä "Intra- and inter laboratory comparative evaluation of single oral test", Toxicology and applied pharmacology, Vol. 11, sivut 378-388, 1967.

Esimerkkien 1, 2, 3, 4, 5, 9 ja 11 yhdisteillä oli perusseulonnessa seuraavat aktiivisuudet:

c) diureettinen vaikutus urosrotilla, määritysmenetelmä: W.L. Lipschitz, Z Hadidian ja A. Kerpcsar, JPET, Vol. 79, sivut 97-110, 1943.

d) antiallergeeninen vaikutus uros- ja naarasrotilla, määritysmenetelmä: J. Goose ja A.M.J.N. Blair, Immunol., Vol. 16, sivut 749-760, 1969

e) bronkodilatorinen vaikutus in vitro, määritysmenetelmä F.P. Luduena et al., Arch int. Pharmacodyn, Vol. 111, sivut 392-400, 1957

f) antihistamiinivaikutus in vitro, määrittäminen  
R. Magnus, Arch f.d., ges. physiol., Vol. 102, sivut  
123-151, 1904.

Näiden testien tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa  
4:

Taulukko 4

| Yhdiste<br>esimer-<br>kistä<br>n:o | a                      |                                          | b                      |                                         | c                                                                             |                                                                               | d                                                                             |                                                                               | e                                                                             |                                                                               | f |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                    | LD 50<br>mg/kg<br>uros | LD 50<br>mg/kg p.o.,<br>hiiret<br>naaras | LD 50<br>mg/kg<br>uros | LD 50<br>mg/kg p.o.,<br>rotat<br>naaras | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen | Pienin tehokas<br>annos mg/kg:na,<br>joka aiheuttaa<br>merkittävän<br>vasteen |   |
| 1                                  | 72                     | 62                                       | 35                     | 24                                      | 5                                                                             | 2,5                                                                           | 100                                                                           | 100                                                                           | 100                                                                           | 100                                                                           |   |
| 2                                  | -                      | -                                        | >200                   | >200                                    | 10                                                                            | 10                                                                            | 25                                                                            | 25                                                                            | 100                                                                           | 100                                                                           |   |
| 3                                  | -                      | -                                        | -                      | -                                       | 5 ei vaik.                                                                    | 5 ei vaik.                                                                    | Ei vaik.                                                                      | Ei vaik.                                                                      | 200                                                                           | 200                                                                           |   |
| 4                                  | 79                     | 49                                       | 23                     | 17                                      | 20                                                                            | 50                                                                            | Ei vaik.                                                                      | Ei vaik.                                                                      | Ei vaik.                                                                      | Ei vaik.                                                                      |   |
| 5                                  | -                      | -                                        | -                      | -                                       | 2,5 ei vaik.                                                                  | 2,5 ei vaik.                                                                  | 5                                                                             | 5                                                                             | 100                                                                           | 100                                                                           |   |
| 9                                  | -                      | -                                        | -                      | -                                       | 5 ei vaik.                                                                    | 5 ei vaik.                                                                    | 25                                                                            | 25                                                                            | 50                                                                            | 50                                                                            |   |
| 11                                 | 91                     | 151                                      | 25                     | 15                                      | 0,25ei vaik.                                                                  | 0,25ei vaik.                                                                  | 10                                                                            | 10                                                                            | 50                                                                            | 50                                                                            |   |
| 12                                 | -                      | -                                        | 28                     | 19                                      | -                                                                             | -                                                                             | -                                                                             | -                                                                             | -                                                                             | -                                                                             |   |

27

68831

Selitykset: - tarkoittaa testaamattomuutta

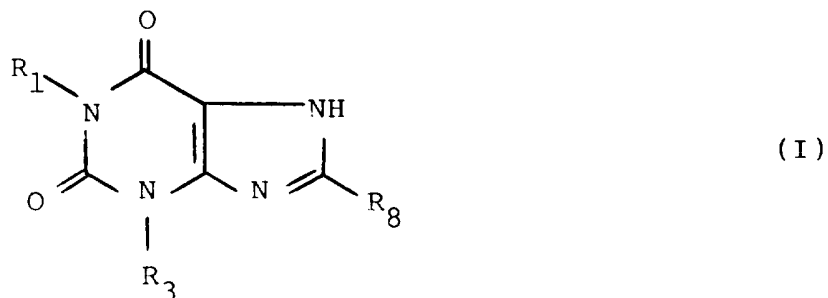
Esimerkkien 1, 4, 11 ja 12 yhdisteet tutkittiin käyttäytymiskokeissa. Menetelmänä oli "Predictability and specificity of behaviour screening tests for neuroleptics", P. Worms ja K.G. Lloyd, Pharmacology, Teratology, Vol. 5, sivut 445-450, 1979, jossa:

- rotilla indusoitiin katalepsia haloperidolilla:  
potentiaalisaatio annoksella 1 mg/kg p.o.
- hiirillä indusoitiin analgesia pentabarbitaalilla:  
potentialisaatio annoksella 0,5 mg/kg p.o.
- hiirillä indusoitiin kiipeämisreaktio apomorfiinilla:  
inhibiitio annoksella 1 mg/kg p.o.
- rotilla indusoitiin stereotyyppikäyttäytyminen apomorfiinilla:  
ei antagonismia annokseen 8 mg/kg p.o. asti
- rektaalilämpötila hiirillä: hypotermiavaikutus annoksella 2 mg/kg p.o.
- rotilla indusoitiin hypomotilisuus amfetamiinilla:  
antagonismi annoksella 0,5 mg/kg p.o.

Nämä vaikutukset ovat tyypillisiä neuroleptikoille paitsi, että edellä mainituilla yhdisteillä ei ole mitään vaikutusta apomorfiinilla rotille indusoitiin stereotyyppikäyttäytymiseen päinvastoin kuin haloperidolin tai klooripromatsiinin tapaisilla neuroleptikoilla.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivisia di- ja tri-substituoituja ksantiineja, joilla on kaava (I)



ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa

R<sub>1</sub> on C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alkenylyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-isoalkenylyli);

R<sub>3</sub> on C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkyyli, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-isoalkyyli, CH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenylyli) tai CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-isoalkenylyli);

R<sub>8</sub> on H, metyyli tai etyyli;

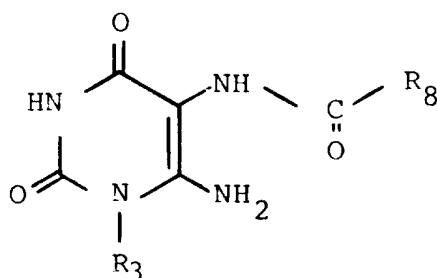
edellyttäen, että 1) kun R<sub>8</sub> on H, R<sub>1</sub> on allyyli tai

2) R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> eivät samanaikaisesti tarkoita butyyliä, isobutyyliä tai allyyliä, ja

3) kun R<sub>1</sub> on etyyli, R<sub>3</sub> on muuta kuin 2-metyyllibutyyli,

t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on seuraava kaava

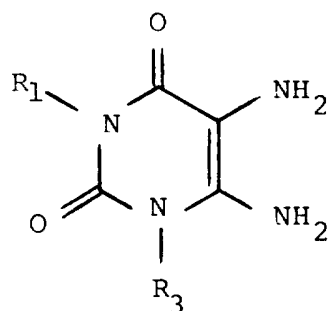


saatetaan reagoimaan kaavan R<sub>1</sub>-X mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> ja R<sub>8</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi, että R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> tarkoittavat jotain muuta kuin

isopro-pyyliä, ja X on halogeeni tai p-tolueenisulfonaatin monosulfaatti tai disulfaatti, ja että saatu yhdiste syklisoidaan; tai

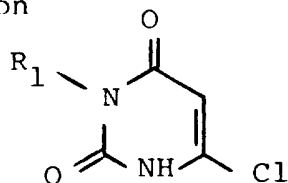
b) hydrataan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä  $R_1$  ja  $R_3$  on alkenyyli tai isoalkenyyli, kuten edellä on määriteltä; tai

c) yhdiste, jonka kaava on

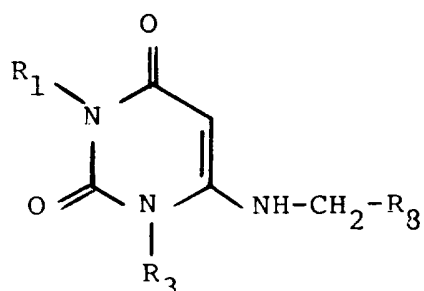


saatetaan reagoimaan kaavan  $R_8$ -COOH mukaisen hapon kanssa, jossa  $R_1$ ,  $R_3$  ja  $R_8$  tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi, että  $R_1$  ja  $R_3$  tarkoittavat jotain muuta kuin isopropyyliä, ja että syklisoidaan saatu yhdiste; tai

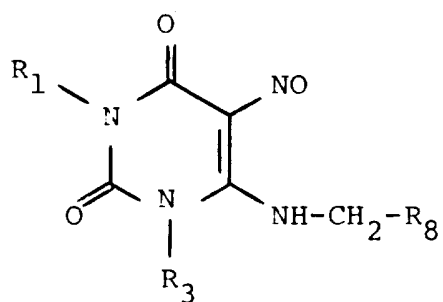
d) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan kaavan  $R_3$ -X mukaisen alkylointiaineen kanssa, käsitellään saatu yhdiste kaavan  $R_8$ -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> mukaisella amiinilla, jossa  $R_1$ ,  $R_3$ , X ja  $R_8$  tarkoittavat samaa kuin edellä, niin että saadaan yhdiste, jonka kaava on



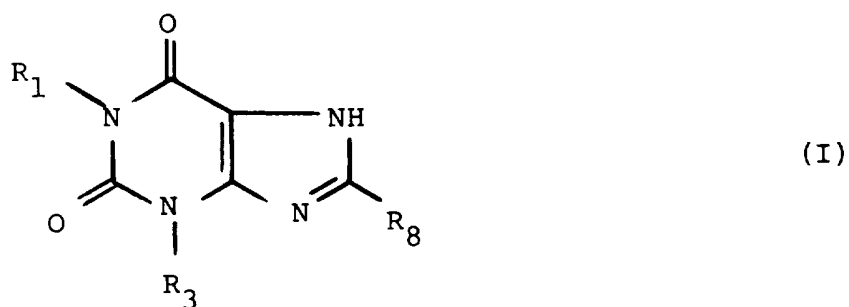
joka muunnetaan kaavan



mukaiseksi 5-nitrosojohdokseksi, joka syklisoituu spontaanisti tai joka syklisoidaan kuumentamalla; ja saatu yhdiste muunnetaan haluttaessa fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställandet av farmakologiskt aktiva di- och trisubstituerade xantiner med formeln (I)

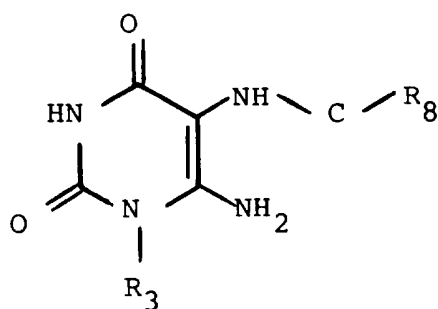


samt deras fysiologiskt godtagbara salter, i vilken formel  $R_1$  är  $C_2$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_4$ -isoalkyl,  $CH_2$ -( $C_2$ - $C_3$ -alkenyl) eller  $CH_2$ -( $C_3$ -isoalkenyl),  $R_3$  är  $C_3$ - $C_5$ -alkyl,  $C_3$ - $C_5$ -isoalkyl,  $CH_2$ -( $C_2$ - $C_4$ -alkenyl) eller  $CH_2$ -( $C_3$ - $C_4$ -isoalkenyl),  $R_8$  är H, metyl eller etyl, förutsatt att

- 1) då  $R_8$  är H är  $R_1$  allyl eller
- 2)  $R_1$  och  $R_3$  kan inte samtidigt avse butyl, isobutyl eller allyl, och
- 3) då  $R_1$  är etyl, är  $R_3$  något annat än 2-metylbutyl

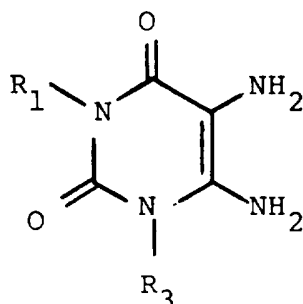
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med följande formel

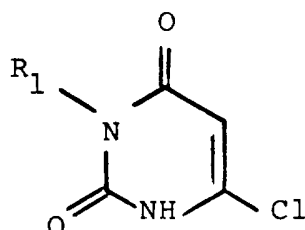


bringas att reagera med ett alkyleringsmedel med formeln  $R_1$ -X, där  $R_1$ ,  $R_3$  och  $R_8$  betyder samma som ovan förutom att  $R_1$  och  $R_3$  avser något annat än isopropyl, och X är halogen eller monosulfat eller disulfat av p-toluensulfonatet,

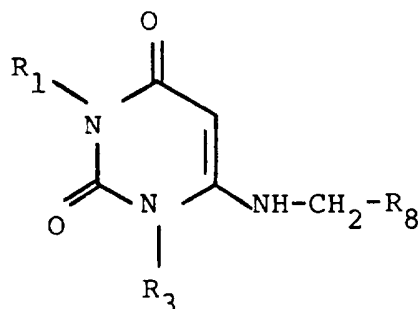
och den erhållna föreningen cykliseras, eller  
 b) en förening med formeln (I) där åtminstone den ena av grupperna  $R_1$  och  $R_3$  är alkenyl eller isoalkenyl såsom ovan definierats, hydreras, eller  
 c) en förening med formeln



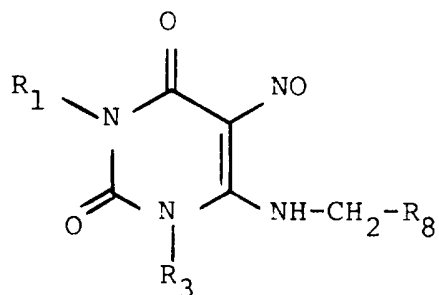
bringas att reagera med en syra med formeln  $R_8\text{-COOH}$ , där  $R_1$ ,  $R_3$  och  $R_8$  avser det samma som ovan, förutom att  $R_1$  och  $R_3$  avser något annat än isopropyl, och den erhållna föreningen cykliseras, eller  
 d) en förening med formeln



bringas att reagera med ett alkyleringsmedel med formeln  $R_3\text{-X}$ , varefter den erhållna föreningen behandlas med amin med formeln  $R_8\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ , där  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X$  och  $R_8$  avser det samma som ovan så, att en förening erhålles med formeln



som omvandlas till 5-nitrosoderivat med formeln



som spontant cykliseras eller som cykliseras genom upphettning, och den erhållna föreningen eventuellt omvandlas till fysiologiskt godtagbart salt.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)  
766 754 (C 07 d), 1 561 005 (C 07 D 473/28).