



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 473/04
A 61 K 31/52

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

643 260

⑳ Numéro de la demande: 3431/80

㉗ Titulaire(s):
Société des Produits Nestlé S.A., Vevey

㉔ Date de dépôt: 02.05.1980

㉔ Brevet délivré le: 30.05.1984

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 30.05.1984

㉘ Inventeur(s):
Georges Philippossian, Lausanne
Marc Yves Adolphe Enslen, Yverdon

⑤④ 1-Allyl-3-butyl-8-méthylxanthine, procédé de préparation et utilisation dans un médicament.

⑤⑦ La 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine est décrite ainsi qu'un procédé pour sa préparation à partir de 1-butyl-6-aminouracile par formation du dérivé nitroso en position 5, réduction de celui-ci en groupe amino, acétylation du groupe amino, alkylation du 1-butyl-5-amino-6-acétylaminouracile par le bromure d'allyle et cyclisation du 1-butyl-3-allyl-5-amino-6-acétyluracile obtenu.

Ce composé possède une activité sédatrice non spécifique semblable aux neuroleptiques types.

REVENDICATIONS

1. 1-Allyl-3-butyl-8-méthylxanthine.

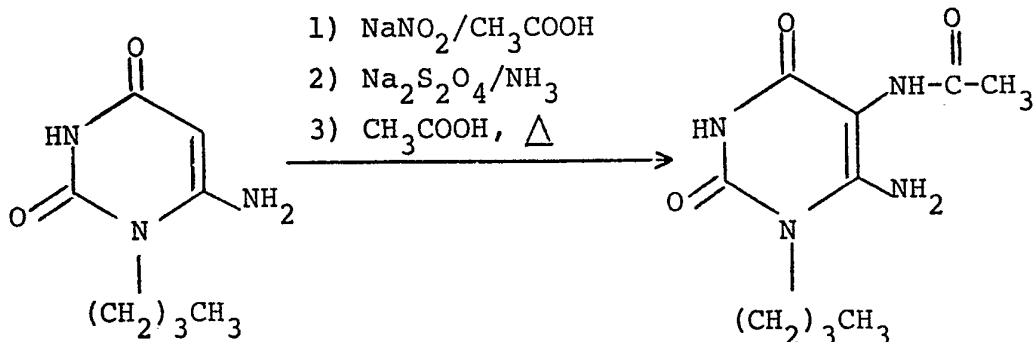
2. Procédé de préparation de la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine, caractérisé par les étapes suivantes:

— on fait réagir le 1-butyl-6-amino-uracile avec le nitrite de sodium en milieu acide acétique à température ambiante, on réduit le 1-butyl-5-nitroso-6-amino-uracile obtenu en 1-butyl-5,6-diamino-uracile par le dithionite de sodium en présence d'ammoniaque qu'on acétyle par l'acide acétique bouillant,

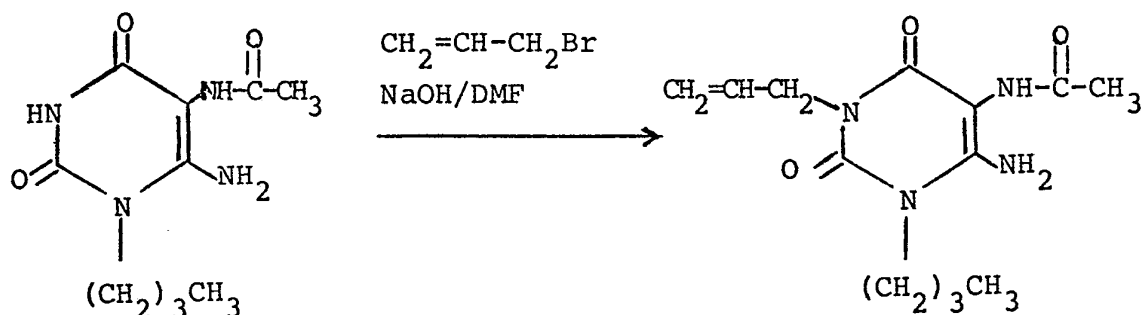
— on alkyle à température ambiante dans un solvant mutuel de l'uracile et de l'agent alkylant et en présence d'hydroxyde de sodium le 1-butyl-5-amino-6-acétylamino-uracile obtenu pour donner le 1-butyl-3-allyl-5-amino-6-acétylamino-uracile et on opère la cyclisation de celui-ci par l'hydroxyde de sodium bouillant.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité active pour l'effet neuroleptique de 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.

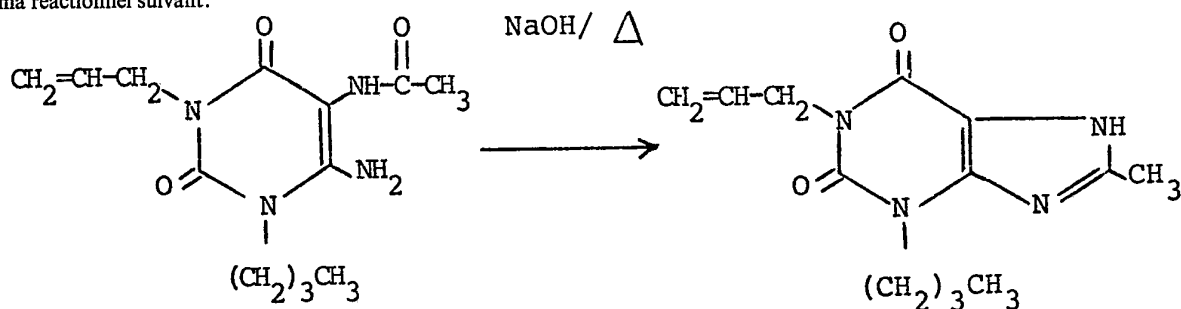
La présente invention concerne la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine, un procédé pour sa préparation et un médicament la contenant comme principe actif.



L'étape d'alkylation s'effectue par réaction de l'uracile avec un agent alkylant tel que le chlorure, le bromure d'allyle ou le sulfate de diallyle dans un solvant mutuel des réactifs tel que par exemple la diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou



Bien qu'il soit possible d'isoler le dérivé allylé obtenu, on préfère conduire directement la cyclisation sans isoler ou purifier celui-ci suivant le schéma réactionnel suivant:



Les propriétés pharmacologiques connues des xanthines sont leur action excitante du système nerveux central, spasmolytique et diurétique.

Des études comportementales chez le rat ont montré de manière tout à fait inattendue que la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine, contrairement aux xanthines psychostimulantes utilisées en thérapeutique telles que par exemple la caféine ou la théophylline, exerçait un effet sédatif comparable à celui d'un neuroleptique type tel que la chlorpromazine et l'halopéridol.

Le procédé de préparation de la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine selon l'invention est caractérisé par les étapes suivantes:

— on fait réagir le 1-butyl-6-amino-uracile avec le nitrite de sodium en milieu acide acétique à température ambiante, on réduit le 1-butyl-5-nitroso-6-amino-uracile obtenu en 1-butyl-5,6-diamino-uracile par le dithionite de sodium en présence d'ammoniaque qu'on acétyle par l'acide acétique bouillant,

— on alkyle à température ambiante dans un solvant mutuel de l'uracile et de l'agent et en présence d'hydroxyde de sodium le 1-butyl-5-amino-6-acétylamino-uracile obtenu pour donner le 1-butyl-3-allyl-5-amino-6-acétylamino-uracile et on opère la cyclisation de celui-ci par l'hydroxyde de sodium bouillant.

Le 1-butyl-6-amino-uracile de départ est décrit par V. Papesch et E.F. Schroeder dans «J. Org. Chem.», 16, 1879 (1951). Celui-ci est ensuite converti en 1-butyl-5-amino-6-acétylamino-uracile par la méthode classique de Traube («Ber.», 33, 1371 et 3055, 1900) suivant le schéma réactionnel suivant:

A cet effet, on neutralise le milieu réactionnel et on évapore le solvant, puis on dissout le résidu dans une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et on chauffe la solution à reflux.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique contenant une quantité active pour l'effet neuroleptique de 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.

Le médicament selon l'invention peut se présenter sous diverses formes pharmaceutiques contenant les excipients ou véhicules habituels tels que comprimés, capsules, suppositoires, solutions, suspensions, et être administrés par voie orale, sublinguale, rectale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou par inhalation à des doses comprises entre 0,0004 et 0,0035 g/d. Ce composé a une toxicité (LD 50) chez la souris mâle et femelle d'environ 65 mg/kg *per os* (p.o.).

Les exemples suivants illustrent l'invention; les quantités sont pondérales sauf indication contraire.

Exemple 1:

1. 1-butyl-5-nitroso-6-amino-uracile

Dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique, on suspend 18,3 g (0,1 mol) de 1-butyl-6-amino-uracile dans 200 ml d'eau. On ajoute à la suspension une solution de 7,6 g de nitrite de sodium dans 50 ml d'eau. On laisse ensuite couler goutte à goutte 13 ml d'acide acétique tout en agitant et on laisse sous agitation durant 18 h à température ambiante. On refroidit dans un bain de glace et on filtre le précipité: 18 g de cristaux violets.

2. 1-Butyl-5,6-diamino-uracile

On suspend 10,6 g (0,05 mol) de 1-butyl-5-nitroso-6-amino-uracile dans 55 ml d'une solution aqueuse concentrée à 50% d'hydroxyde d'ammonium. On chauffe cette suspension à 80° C. On ajoute par portions dans un laps de temps de 30 min et sous agitation 11 g (0,06 mol) de dithionite de sodium. On poursuit encore l'agitation 30 min à 80° C une nuit à température ambiante. On refroidit dans de la glace, on filtre le précipité et on le lave avec un peu d'eau glacée: 7 g de cristaux en poudre très fine.

3. 1-Butyl-5-amino-6-acétylamino-uracile

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, on chauffe à reflux pendant 2 h et sous agitation 19,8 g (0,1 mol) de 1-butyl-5,6-diamino-uracile dans 80 ml d'acide acétique. On évapore l'acide acétique et on reprend le résidu par un peu d'éthanol, qu'on évapore. On répète cette opération jusqu'à obtention d'un résidu semi-cristallin, qu'on triture alors dans l'éther jusqu'à solidification complète. On filtre le solide et on le lave à l'éther: 24 g de fins cristaux légèrement jaunes.

4. 1-Allyl-3-butyl-8-méthylxanthine

On dissout 13,2 g (0,055 mol) de 1-butyl-5-amino-6-acétylamino-uracile dans 110 ml de diméthylformamide. On ajoute à cette solution et sous agitation 2,4 g (0,06 mol) de NaOH et 7,3 g (0,06 mol) de bromure d'allyle. La réaction se poursuit à température ambiante pendant 30 à 60 min.

On neutralise à pH 5 avec une solution de HCl concentré et on évapore le diméthylformamide. On dissout le résidu huileux dans 40 ml d'une solution de NaOH à 10% et on chauffe cette solution durant 2 h à reflux. On refroidit à température ambiante, lave avec du dichlorométhane (2 × 10 ml) et ajuste à pH 5 avec une solution de HCl concentré. On extrait le précipité avec du dichlorométhane (3 × 20 ml), puis on sèche cette solution et on évapore.

On décolore par traitement au charbon actif dans l'éthanol bouillant pendant 1 h. On recristallise dans un mélange éthanol/eau 3/1: cristaux ouatés incolores. Point de fusion: 169-170° C.

L'identité de la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine est vérifiée à l'aide de son spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du carbone:

Solvant: CDCl₃. Référence: TMS (tétraméthylsilane).

Signaux à: 13,8; 14,8; 20,0; 30,2; 43,8; 43,8; 106,7; 117,3; 132,4; 149,7; 150,7; 152,4; 155,6 ppm.

Exemple 2:

La 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine a fait l'objet d'une étude comportementale chez le rat en fonction de l'anxiété induite par un nouvel environnement. Chez le rat, l'anxiété se manifeste par des redressements de celui-ci sur ses deux pattes postérieures, tandis que ses déplacements sont l'expression de l'activité locomotrice.

Méthode

L'induction d'un état d'anxiété s'effectue par confrontation de rats mâles naïfs Sprague-Dawley (Iffa-Credo, France), pesant 260 à 300 g, avec un nouvel environnement constitué par des cages en Macrolon® (30 × 25 cm) qui se situent dans une chambre insonorisée et climatisée (22° C et 50% d'humidité relative).

La détermination du nombre de redressements et de déplacements a lieu de façon automatique à partir de cellules photoélectriques à infrarouge qui n'émettent des impulsions électriques que pour les mouvements francs de l'animal et pas pour les mouvements statiques comme ceux de la tête et de la queue, et cela pour des raisons de reproductibilité. Ces cellules photoélectriques quadrillent les cages à deux niveaux différents de façon à distinguer les redressements des déplacements. Le nombre de redressements et de déplacements est compté par les deux séries de cellules photoélectriques, mémorisé et restitué sur une imprimante selon un programme pré-établi.

On administre oralement par intubation œsophagienne le composé testé en solution, l'administration de référence étant constitué par 6 ml/kg d'eau distillée, et cela 30 min avant de placer les animaux dans les cages. Le nombre de redressements et de déplacements est déterminé durant les 15 min qui suivent la mise en cage, par rapport à l'effet engendré par l'administration de référence.

Traitement des résultats

Le tableau I montre l'évolution des effets des substances testées sur le nombre de déplacements et de redressements en fonction des doses administrées exprimé en pourcentage des déplacements et redressements comptés pour l'administration de référence.

Tableau I

Substance	Dose administrée (mg/kg p.o.)	Déplacements (% de l'administration de référence)	Redressements (% de l'administration de référence)
1-Allyl-3-butyl-8-méthylxanthine	0,03	99	83
	0,06	73	71
	0,09	68	70
	0,125	55	53
	0,19	41	38
	0,25	35	24
	0,5	25	11
	1	21	2
	2,5	14	3

Tableau I (suite)

Substance	Dose administrée (mg/kg <i>p.o.</i>)	Déplacements (% de l'administration de référence)	Redressements (% de l'administration de référence)	
Chlorpromazine	5	109	105	
	7,5	80	90	
	10	62	70	Halopéridol
	0,16	104	120	
0,31	73	73		
0,63	63	57		
0,94	52	51		
1,25	43	40		
1,56	37	29		
2,5	6	5		

A partir des données précédentes, on établit les droites de régression pour les déplacements et les redressements selon la méthode décrite par Saubrié, «P.J. Pharmacol.», (Paris) 2 (1971) 457-472, l'équation de ces droites de régression correspondant à la moyenne exprimée en pour-cent des performances des références en fonction du produit par 10 du logarithme des doses (on ne considère que les doses ne diminuant pas l'activité motrice de plus de 75%).

La comparaison des pentes des droites de régression correspondant aux déplacements et aux redressements est effectuée en portant

sur un système d'axes orthonormés en abscisse (d) la valeur de la pente de la droite des déplacements et en ordonnée (r) celle de la pente des redressements. Ces valeurs mettent en évidence la relation effet/dose pour une substance donnée.

On détermine également le rapport de la pente des déplacements sur celle des redressements qui permet de juger de la spécificité d'effet d'une substance donnée sur l'anxiété.

Le tableau II montre les résultats obtenus :

Tableau II

Substance	Déplacements		Redressements		Comparaison des pentes (d/r)
	droite de régression	pente $\neq$ 0	droite de régression	pente $\neq$ 0	
1-Allyl-3-butyl-8-méthylxanthine	$y = -69,06 \times + 61,74$	$P < 0,001$	$y = -63,50 \times + 56,835$	$P < 0,01$	N.S.
Chlorpromazine	$y = -84,58 \times + 238,6$	$P < 0,05$	$y = -67,11 \times + 211,6$	$P < 0,05$	N.S.
Halopéridol	$y = -51,99 \times + 100,9$	$P < 0,01$	$y = -59,2 \times + 103,9$	$P < 0,01$	N.S.
Chlordiazépoxide	$y = -66,72 \times + 202,4$	$P < 0,01$	$y = -108,3 \times + 273,2$	$P < 0,01$	$P < 0,01$ (d/r < 1)
Théophylline	$y = 40,54 \times + 61,83$	$P < 0,001$	$y = -9,63 \times + 119$	N.S.	$P < 0,001$ (d/r > 1)

Légende:

- La comparaison des pentes est effectuée à l'aide du test t aux probabilités $P < 0,05$, $P < 0,01$ et $P < 0,001$.
- N.S. signifie que la pente est non significativement différente de 0 ou que le rapport entre les pentes des déplacements et des redressements est non significativement différent de 1.

Conclusions

La détermination de l'effet d'une substance est donnée par sa localisation par rapport à la droite $d = r$ de pente = 1. Les substances situées sur cette droite ont un effet semblable sur les redressements et les déplacements. Les substances pour lesquelles la valeur absolue de la pente des redressements est significativement supérieure à celle des déplacements ont une action spécifique sur l'anxiété.

Le tableau II montre:

- que la 1-allyl-3-butyl-8-méthylxanthine a un profil d'action semblable aux neuroleptiques chlorpromazine et halopéridol; c'est un sédatif non spécifique;
- que la théophylline est psychostimulante et n'a pas d'effet sur l'anxiété.