



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221829

(11) (82)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 473/06

- (22) Přihlášeno 30 04 81  
(21) (PV 3240-81)
- (32) (31)(33) Právo přednosti od 02 05 80  
(3431/80) Švýcarsko
- (40) Zveřejněno 15 09 82
- (45) Vydáno 15 07 85

- (72) Autor vynálezu PHILIPPOSIAN GEORGES, LAUSANNE, ENSLEN MARC, YVERDON (Švýcarsko)
- (73) Majitel patentu SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S. A., VEVEY (Švýcarsko)

## (54) Způsob výroby disubstituovaných nebo trisubstituovaných xanthinů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových, farmakologicky účinných disubstituovaných nebo trisubstituovaných xanthinů a jejich fyziologicky vhodných solí.

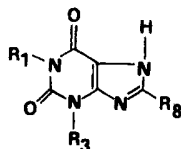
Xanthiny jsou známy svým povzbuzujícím účinkem na centrální nervovou soustavu. Jako příklad je možno uvést kofein nebo teofylin.

Některé xanthiny jsou známy svou spasmolytickou účinností, například ze zveřejněné patentové přihlášky NSR č. 2 713 389 nebo ze zveřejněné evropské patentové přihlášky číslo 7735.

Nyní bylo zjištěno, že nové xanthiny, substituované v polohách 1,3 a 1,3,8, na rozdíl od psychostimulačních xanthinů, používaných při terapii, se ve značné míře vyznačují sedativní nebo anxiolytickou účinností, aniž by byly u nich pozorovány vedlejší účinky při dávkách, účinných pro neuroleptickou účinnost ( $ED_{50}$ ).

Některé z těchto sloučenin se nadto vyznačují diuretickou, antialergickou, bronchodilatační nebo antihistaminovou účinností při minimálních účinných dávkách, tj. vyvolávají-  
cích významnou odezvu při základním třídění, zřetelně vyšší při účinných dávkách ( $ED_{50}$ ) pro neuroleptický účinek, to znamená, že tato vedlejší účinnost nikterak nesnižuje hodnotu neuroleptické účinnosti.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno znázornit obecným vzorcem I



(I)

kde

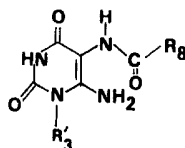
- R<sub>1</sub> znamená alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku, isoalkylový zbytek se 3 až 4 atomy uhlíku, CH<sub>2</sub>-alkenylový zbytek se 2 až 3 atomy uhlíku nebo CH<sub>2</sub>-isoalkenylový zbytek se 3 atomy uhlíku,  
 R<sub>3</sub> znamená alkylový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, isoalkylový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, CH<sub>2</sub>-alkenylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku nebo CH<sub>2</sub>-isoalkenylový zbytek se 3 až 4 atomy uhlíku, a  
 R<sub>8</sub> znamená vodík, metylový nebo etylový zbytek,  
 přičemž 1. když R<sub>8</sub> znamená vodík, R<sub>1</sub> znamená allylový zbytek, a  
 2. R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> neznamenají současně butylový nebo allylový zbytek.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodnými ty, u nichž R<sup>1</sup> znamená allylový, propylový nebo isobutylový zbytek, R<sub>3</sub> znamená propylový, butylový nebo isobutylový zbytek a R<sub>8</sub> znamená metylový zbytek, přičemž obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou 1-allyl-3-butyl-8-metylxanthin, 1-propyl-3-butyl-8-metylxanthin, 1-allyl-3-isobutyl-8-metylxanthin, 1,3-diisobutyl-8-metylxanthin, 1,3-dipropyl-8-metylxanthin, 1-propyl-3-isobutyl-8-metylxanthin a 1-allyl-3-propyl-8-metylxanthin.

Sloučeniny obecného vzorce I, u nichž R<sub>1</sub> znamená allylový zbytek, R<sub>3</sub> znamená butylový zbytek nebo isobutylový zbytek a R<sub>8</sub> znamená vodík, tvoří rovněž výhodnou skupinu těchto sloučenin.

Fyziologicky vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I se rozumějí soli, které tyto sloučeniny tvoří s farmaceuticky vhodnými zásadami: jde o soli, jejichž kationty jsou neškodné vůči živému organismu a nemají při terapeutických dávkách vlastní vedlejší účinky. Jako příklad je možno uvést soli alkalických kovů, jako je sodík nebo dráždík, amonné soli a soli farmaceuticky vhodných aminů. Tyto soli se mohou připravit zahříváním sloučeniny obecného vzorce I s příslušnou zásadou v přítomnosti rozpouštědla nebo bez něho, výhodně s následným překrystalováním.

Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se derivát uracilu obecného vzorce II<sub>A</sub>

(II<sub>A</sub>)

kde

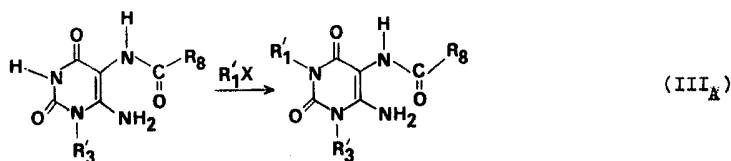
- R<sub>3</sub> má význam jako R<sup>3</sup> s výjimkou isopropylového zbytku a  
 R<sub>8</sub> má výše uvedený význam,  
 nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



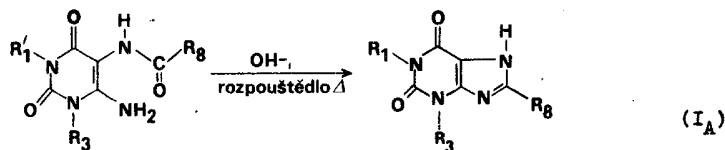
kde

- R<sub>1</sub>' má význam jako R<sub>1</sub> s výjimkou isopropylového zbytku a  
 X znamená halogen nebo monosulfátový nebo disulfátový nebo p-toluensulfonátový zbytek,  
 a vzniklá sloučenina obecného vzorce III<sub>A</sub> se cyklizuje, popřípadě se pak získaná sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> znamená alkenylový nebo isoalkenylový zbytek, jak je výše definován, hydrogenuje.

Alkylační reakce se provádí v rozpouštědle, v kterém se rozpouštějí obě reakční složky, jakým je například dimethylformamid, dimetylsulfoxid nebo hexametylfosfortriamid, při teplotě v rozmezí 20 až 40 °C a v přítomnosti tuhého hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného. Výhodně se tato reakce provádí v dimethylformamidu při teplotě 20 °C a lze ji znázornit reakčním schématem:

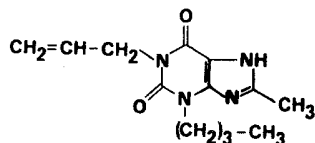


Pak se provede cyklizace sloučeniny obecného vzorce III<sub>A</sub> ve vřoucím roztoku hydroxidu alkalického kovu podle reakčního schématu



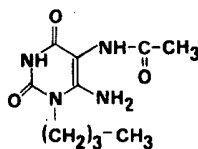
I když je možné izolovat sloučeninu obecného vzorce III<sub>A</sub>, je výhodnější provést cyklizaci přímo bez izolování nebo čištění sloučeniny obecného vzorce III<sub>A</sub>. Za tím účelem se reakční prostředí zneutralizuje a rozpouštědlo se odpaří, načež se zbytek rozpustí v roztoku hydroxidu alkalického kovu a vzniklý roztok se zahřívá pod zpětným chladičem.

Způsobu podle vynálezu lze výhodně použít pro přípravu 1-allyl-3-butyl-8-metylxanthinu vzorce

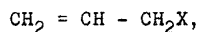


nebo jeho fyziologicky vhodných solí.

Postup spočívá v tom, že se 1-butyl-5-metylkarbonylamino-6-aminouracil vzorce



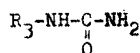
nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



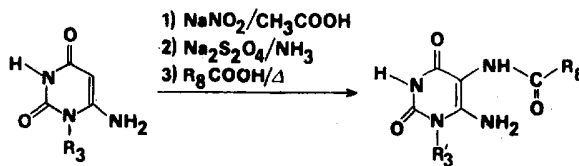
kde

X znamená halogen nebo monosulfátový nebo disulfátový nebo p-toluensulfonátový zbytek, načež se vzniklý 1-butyl-3-allyl-5-metylkarbonylamino-6-aminouracil cyklizuje.

Výchozí uracil obecného vzorce II<sub>A</sub> je možno připravit známými postupy, například Traubeho metodou (Chem. Ber. 33, str. 1 371 a 3 055, 1900) reakcí močoviny obecného vzorce



s kyselinou kyanooctovou v anhydridu octovém, odpařením anhydridu octového a působením hydroxidu sodného na zbytek, čímž se získá 1-alkyl-6-aminouracil, který se pak přemění na sloučeninu obecného vzorce II<sub>A</sub> podle reakčního schématu

(II<sub>A</sub>)

K přípravě sloučenin obecného vzorce I, kde symboly R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> znamenají alkylové nebo isoalkylové zbytky, je možno vzniklou sloučeninu obecného vzorce I, v níž alespoň jeden ze symbolů R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> znamená alkenylový nebo isoalkenylový zbytek, hydrogenovat. Bylo zjištěno, že tento postup je výhodný v případech, kdy se má vyrobit sloučenina obecného vzorce I, kde R<sub>1</sub> znamená propylový, butylový nebo isobutylový zbytek a R<sub>3</sub> znamená alkylový zbytek jiný než R<sub>1</sub>, zejména proto, že se při alkylování vedoucí ke sloučenině obecného vzorce III<sub>B</sub>, dosáhne velmi dobrých výtěžků s alkylačním činidlem typu >C=C-CH<sub>2</sub>-X, kde X má výše uvedené význam.

Katalytická hydrogenace jednoho nebo obou alkenylových nebo isoalkenylových zbytků se provádí v dobrém rozpouštědle xanthinů, jakým je například metanol, etanol nebo etylacetát, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jakým je Raneyův nikl, paladium na aktivním uhlí (Pd/C) nebo kysličník platiny. Zpravidla je výhodné použít etanolu a jako katalyzátoru paladia na aktivním uhlí. I když je možno pracovat za tlaku a za zahřívání, je výhodné pracovat za normálních podmínek t.j. při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku.

Vynález popisuje rovněž farmaceutický prostředek, obsahující sloučeninu obecného vzorce I v množství účinném pro neuroleptický účinek, v kombinaci s inertním, farmaceuticky vhodným nosičem.

Tento prostředek může mít různé farmaceutické podoby, jako jsou tablety, tobolky, čípky, roztoky a suspenze, obsahující obvyklé léčebně neúčinné přísady nebo nosiče, a může být aplikován orálně, sublinguálně, rektálně, subkutánně, intramuskulárně, intravenózně nebo inhalováním v dávkách 0,0004 až 0,04 g denně.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, v nichž jsou množství uvedena v hmotnostních jednotkách, pokud není jinak naznačeno.

#### P ř í k l a d 1

##### Syntéza 1-allyl-3-butyl-8-metylxanthinu

###### 1. 1-butyl-6-aminouracil

115 g (1 mol) butylmočoviny a 94 g (1,1 molu) kyseliny kyanooctové se zahřívá 2 hodiny ve 200 ml anhydridu octového při teplotě v rozmezí 75 až 80 °C. Pak se reakční směs ochladí a přidá se 500 ml éteru. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje éterem a vysuší.

Takto získaný produkt se suspenduje ve směsi 300 ml vody se 150 ml etanolu. Suspenze se zahřeje na teplotu 85 °C a pomalu se přidá 75 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Tuhý podíl suspenze se rozpustí a za krátký čas se pak začne vylučovat uracil. Po skončení přidavku se směs ponechá reagovat ještě 30 minut. Pak se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 5, ponechá se zehladnout a vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje ledovou vodou, čímž se získá 100 g bezbarvých práškových krystalů.

## 2. 1-butyl-5-nitroso-6-aminouracil

V reaktoru opatřeném magnetickým míchadlem se v 1 litru vody suspenduje 91,5 g (0,5 molu) 1-butyl-6-aminouracilu. Ke vzniklé suspenzi se přidá roztok 38 g dusitanu sodného ve 250 ml vody. Pak se za míchání přikape 65 ml kyseliny octové, načež se v míchání pokračuje 18 hodin při teplotě místnosti. Poté se reakční směs ochladí v ledové lázni a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 90 g fialově zbarvených krystalů.

## 3. 1-butyl-5,6-diaminouracil

Ve 440 ml 50% vodného roztoku hydroxidu amonného se suspenduje 84,8 g (0,4 molu) 1-butyl-5-nitroso-6-aminouracilu. Vzniklá suspenze se zahřeje na teplotu 80 °C, načež se za míchání během 30 minut po částech přidá 88 g (0,48 molu) dithionititanu sodného. V míchání se pak pokračuje nejprve 30 minut při teplotě 80 °C, pak přes noc při teplotě místnosti. Poté se reakční směs ochladí v ledové lázni, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje malým množstvím ledové vody. Získá se 62 g velmi jemných krystalů.

## 4. 1-butyl-5-acetylamino-6-aminouracil

V reaktoru opatřeném chladičem se při teplotě varu reakční směsi zahřívá po 2 hodiny za míchání 59,4 g (0,3 molu) 1-butyl-5,6-diaminouracilu ve 240 ml kyseliny octové. Pak se kyselina octová odpaří a zbytek se rozpustí v malém množství etanolu, který se pak odpaří. Tento postup se opakuje několikrát, až se získá polokrystalický zbytek, který se roztírá v éteru až do úplného ztuhnutí. Takto získaná tuhá látka se odfiltruje a promyje éterem, čímž se získá 72 g nažloutlých jemných krystalů.

## 5. 1-allyl-3-butyl-8-metylxanthin

13,2 g (0,055 molu) 1-butyl-5-amino-6-acetylaminouracilu se rozpustí ve 110 ml dimethylformamidu. Ke vzniklému roztoku se za míchání přidá 2,4 g (0,06 molu) hydroxidu sodného a 7,3 g (0,06 molu) allylbromidu. Reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti po dobu 30 až 60 minut.

Pak se reakční směs zneutralizuje na pH 5 koncentrovaným roztokem kyseliny chlorovodíkové a dimethylformamid se odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 40 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a tento roztok se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se ochladí na teplotu místnosti, dvakrát promyje vždy 10 ml dichlometanu a pH se upraví na hodnotu 5 přidáním koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se třikrát extrahuje vždy 20 ml dichlometanu, načež se tento roztok vysuší a odpaří. Získá se 6,5 g zbarvených krystalů.

Tyto krystaly se pak odbarví ve vroucím etanolu působením aktivního uhlí po dobu 1 hodiny. Produkt se pak překrystaluje ze směsi (1:1) etanolu s vodou. Získají se bezbarvé krystaly v podobě vaty o teplotě tání v rozmezí 170 až 171 °C.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum uhlíku (C-NMR) je uvedeno v tabulce II.

## Příklady 2 až 10

Postupem, popsáním v příkladu 1, se připraví sloučeniny uvedené v tabulce I, přičemž se použije příslušných výchozích látek, obsahujících substituenty R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>8</sub>, tj. mono-substituované močoviny ve stupni 1, karboxylové kyseliny ve stupni 4 a alkylačního činidla ve stupni 5, jak je to uvedeno v tabulce I. V tabulce II jsou pak uvedeny rekrystalizační rozpouštědla, teploty tání a hodnoty nukleárního magnetického rezonančního spektra uhlíku.

## T a b u l k a I

Příklad číslo	Sloučenina	Močovina (stupeň 1)	Kyselina (stupeň 4)	Alkylační činidlo (stupeň 5)
2	1-allyl-3-butylxanthin	butylmočovina	mravenčí	allylbromid
3	1-allyl-3-isobutylxanthin	isobutylmočovina	mravenčí	allylbromid
4	1-allyl-3-isobutyl-8-methylxanthin	isobutylmočovina	octová	allylbromid
5	1-allyl-3-butyl-8-ethylxanthin	butylmočovina	propionová	allylbromid
6	1-allyl-3-propyl-8-methylxanthin	propylmočovina	octová	allylbromid
7	1-allyl-3-isopentyl-8-methylxanthin	isopentylmočovina	octová	allylbromid
8	1-ethyl-3-butyl-8-methylxanthin	butylmočovina	octová	dietylsulfát
9	1,8-diethyl-3-butylxanthin	butylmočovina	propionová	dietylsulfát
10	1-butyl-3-allyl-8-methylxanthin	allylmočovina	octová	butylester kyseliny p-toluensulfonové

## P ř í k l a d 11

## Syntéza 1-propyl-3-butyl-8-methylxanthinu

Do hydrogenačního zařízení se vnese roztok 5 g 1-allyl-3-butyl-8-methylxanthinu (z příkladu 1) ve 100 ml etanolu a přidá se 500 mg katalyzátoru, tvořeného aktivním uhlím s obsahem 10 % paládia. Hydrogenace se nechá probíhat při teplotě okolí, až ustane pohlcování vodíku (přibližně 1 hodinu). Reakční směs se za tepla zfiltruje, sraženina se promyje etanolem a z filtrátu se odpaří rozpouštědlo. Získá se 5 g bezbarvých krystalů, které po překrytí z metanolu tají v rozmezí 174 až 175 °C. Nukleární magnetické rezonanční spektrum uhlíku viz tabulka II.

## P ř í k l a d y 12 a 13

Postupem, popsáním v příkladu 11, se připraví 1-propyl-3-isobutyl-8-methylxanthin z 1-allyl-3-isobutyl-8-methylxanthinu (z příkladu 4), a 1-butyl-3-propyl-8-methylxanthin z 1-butyl-3-allyl-8-methylxanthinu (z příkladu 10).

Teplota tání, rekrystalizační rozpouštědlo a hodnota nukleárního magnetického rezonančního spektra uhlíku těchto sloučenin jsou uvedeny v tabulce II.

## T a b u l k a II

Příklad číslo	Teplota tání, °C	Rekrystalizační rozpouštědlo	Hodnoty nukleárního magnetického rezonančního spektra uhlíku (CDCl <sub>3</sub> : δ ppm) Kontrola tetrametylsilan
1	170 až 171	etanol/voda 1:1	13,8; 14,8; 20,0; 30,2; 43,8; 43,8; 106,7; 117,3; 132,4; 149,7; 150,7; 152,4; 155,6;
2	149 až 150	metanol	13,8; 20,0; 30,2; 43,7; 43,9; 107,0; 117,5; 132,2; 140,6; 149,0; 157,7; 155,9;
3	194 až 195	etanol/voda 1:1	20,0; 20,0; 27,4; 43,8; 51,0; 106,9; 117,5; 132,2; 140,5; 149,4; 151,0; 156,1;

pokračování tabulky

Příklad číslo	Teplota tání, °C	Rekrystalizační rozpouštědlo	Hodnoty nukleárního magnetického rezonančního spektra uhlíku (CDCl <sub>3</sub> : δ ppm) Kontrola tetrametylsilan
4	226 až 227	etanol/voda 1:1	14,8; 19,9; 19,9; 27,2; 43,7; 50,8; 106,5; 117,2; 132,4; 150,1; 152,3; 155,6;
5	153 až 154	etanol/voda 1:1	12,6; 13,8; 20,0; 22,7; 30,2; 43,7; 43,7; 106,7; 117,2; 132,5; 149,6; 150,8; 155,5; 157,4;
6	186 až 187	metanol	11,1; 14,8; 21,4; 43,7; 45,4; 106,6; 117,3; 132,4; 149,7; 150,7; 152,3; 155,6;
7	171 až 172	metanol	14,8; 22,5; 22,5; 26,1; 36,8; 42,6; 43,7; 106,7; 117,3; 132,4; 149,7; 150,6; 152,4; 165,6;
8	214 až 215	etanol/voda 1:1	13,3; 13,8; 14,7; 20,0; 30,2; 36,9; 43,7; 106,8; 149,5; 150,7; 152,1; 155,7;
9	153 až 154	etanol/voda 1:1	12,5; 13,3; 13,8; 20,0; 22,7; 30,3; 36,9; 43,7; 106,9; 149,4; 150,9; 155,7; 157,1;
10	196 až 197	metanol	13,8; 14,7; 20,3; 30,2; 41,7; 45,7; 106,8; 117,8; 131,6; 149,2; 150,7; 152,2; 155,8;
11	174 až 175	metanol	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;
12	230 až 231	metanol	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;
13	189 až 190	etanol/voda 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;

## P ř í k l a d 14

Xanthinů z předchozích příkladů bylo použito při zkouškách chování krysy, podmíněného úzkostí způsobenou novým prostředím. U krysy se úzkost projevuje vztyčením na zadní tlapy, zatímco její přebíhání je výrazem pohybové aktivity.

## Metoda

Vyvolání stavu úzkosti se provede u sameček naivních krys Sprague-Dawley (Iffa-Credo, Francie), o hmotnosti 260 až 300 g jejich umístěním do nového prostředí tvořeného klecemi z Macrolonu o rozměrech 30 x 25 cm, které jsou umístěny ve zvukově izolované a klimatizované místnosti (o teplotě 22 °C a 50% relativní vlhkosti).

Určení počtu vztyků a přeběhnutí probíhá automaticky za použití elektrických fotobuněk s infračerveným zářením, které vysílají elektrické impulsy jen při takových pohybech zvířete, jakými je vztyčení nebo přeběhnutí, nikoliv při pohybech statických, jakými jsou pohyby hlavy resp. ocasu, a to z důvodů reprodukovatelnosti. Tyto elektrické fotobuněk rozdělují klece ve dvou různých hladinách tak, aby bylo možno rozlišit vztyky od přebíhání. Počet vztyků a přeběhnutí je zjišťován těmito dvěma řadami elektrických fotobuněk, ukládan do paměti a reprodukován tiskacím zařízením podle stanoveného programu.

Jícnovou intubací se orálně aplikuje roztok zkoumané sloučeniny v podobě její sodné soli; u kontrolních zvířat se aplikuje 6 ml/kg destilované vody. Aplikace se provádí 30 minut před umístěním zvířat do klecí. Počet vztyků a přeběhnutí se zjišťuje po dobu 15 minut od přenesení zvířat do klece a porovnává se s účinkem vyvolaným u kontrolních zvířat.

## Zpracování výsledků

Z průběhu účinků zkoumaných sloučenin na počet přeběhů a vztyků v závislosti na aplikovaných progresivních dávkách, kterýžto počet je vyjádřen v procentech počtu přeběhů a vztyků kontrolních zvířat, se stanoví účinná dávka  $ED_{50}$  (vyjádřené v mg/kg), tj. množství zkoumané sloučeniny, potřebné k vyvolání 50% změny pohybové činnosti oproti chování kontrolních zvířat.

Z uvedených údajů se metodou, popsanou Saubrieem v časopisu P. J. Pharmacol, (Paříž), 2, (1971), str. 457 až 472, sestrojí regresní přímky pro přeběhy a vztyky, přičemž rovnice těchto regresních přímek odpovídá průměrné hodnotě (vyjádřené v %) chování kontrolních zvířat v závislosti na logaritmu dávek, vynásobenému 10 (uvažují se pouze dávky, nesnižující pohybovou aktivitu z více než 75 %).

Porovnání směrnic regresních přímek, týkajících se přeběhů a vztyků, se provede vynesím hodnoty směrnic přímky přeběhů na osu úseček (d) do soustavy pravouhlých souřadnic a hodnoty směrnic přímky vztyků na osu pořadnic (r). Z těchto hodnot vyplývá vztah účinek/dávka pro danou sloučeninu.

Stejně se určí poměr směrnic křivky přeběhů ke smérnici křivky vztyků, který umožňuje posoudit specifičnost účinku zkoumané sloučeniny na úzkostlivost.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

T a b u l k a III

Sloučenina z příkladu číslo	$ED_{50}$ (mg/kg)	Směrnice přímky přeběhů $\neq 0$ (d)	Směrnice přímky vztyků $\neq 0$ (r)	Poměr směrnic d/r	Účinek
1	0,14	$P < 0,001$	$P < 0,01$	n. s.	S. N.
2	1,60	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
3	0,98	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
4	0,25	$P < 0,001$	$P < 0,01$	n. s.	S. N.
5	6,24	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
6	0,27	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,01$	S. A.
7	1,03	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$< 1$ ; $P < 0,01$	S. A.
8	1,02	$P < 0,05$	$P < 0,01$	$< 1$ ; $P < 0,05$	S. A.
9	2,38	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
10	3,95	$P < 0,01$	$P < 0,01$	n. s.	S. N.
11	0,35	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
12	0,25	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1$ ; $P < 0,001$	S. A.
13	1,05	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1$ ; $P < 0,05$	S. A.
chlorpromazin	21	$P < 0,05$	$P < 0,05$	n. s.	S. N.
haloperidol	1	$P < 0,01$	$P < 0,01$	n. s.	S. N.
chlordiazepoxid	12	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$< 1$ ; $P < 0,01$	S. A.
teofylin	-	$P < 0,001$	n. s.	$< 1$ ; $P < 0,001$	P.

- Poznámky:
- Porovnání směrnic je provedeno pomocí testu "t" při pravděpodobnostech  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$  a  $P < 0,001$
  - n. s. znamená, že směrnice je statisticky nevýznamně odlišná od 0 nebo že poměr směrnic přímek přeběhů a vztyků je statisticky nevýznamně odlišný od 1.
  - S. N. znamená, že sloučenina má nespecifický sedativní účinek
  - S. A. označuje sedativní účinek s anxiolytickým charakterem;
  - P. znamená psychostimulační účinek.



## Závěry

Účinek zkoumané látky vyplývá z její polohy vůči přímce  $d = r$  o směrnici = 1. Látky ležící na této přímce mají podobný účinek na vztyky a přebíhání, jsou to nesespecifická sedativa (S. N.). U těchto sloučenin odpovídá uvedená hodnota  $ED_{50}$  střední hodnotě, odvozené z obou regresních přímk.

Látky, u nichž absolutní hodnota směrnice přímk vztyků je významně vyšší než absolutní hodnota směrnice přímk přeběhů, mají specifický účinek na úzkostlivost. Jsou to sedativa s anxiolytickým charakterem (S. A.). V tomto případě je hodnota  $ED_{50}$  vypočtena z regresní přímk vztyků.

Z tabulky III vyplývá, že

- sloučeniny z příkladů 1, 4 a 10 mají profil účinnosti podobný jako neuroleptika chlorpromazin a haloperidol,
- sloučeniny z příkladů 2, 3, 5 až 9 a 11 až 13 mají profil účinnosti podobný jako chloridiazepoxid,
- teofylin je psychostimulantem a nemá účinek na úzkostlivost.

## Příklady 15

Sloučeniny z příkladů 1, 2, 4, 11 a 12 byly podrobeny toxikologickým zkouškám:

a) Akutní toxicita  $LD_{50}$  u sameček a samic myši se stanoví aplikací zkoumané sloučeniny rozpuštěné v dimetylsulfoxidu, přičemž se kontrolním zvířatům aplikuje samotný dimetylsulfoxid, podle metody J. T. Litchfielda a F. Wilcoxonů "Simplified method of evaluating dose-effect experiment", popsané v časopisu Journal of Pharmacology and experimental therapy, sv. 96, str. 99 až 113, (1949).

b) Akutní toxicita  $LD_{50}$  u sameček a samic krys se stanoví aplikací zkoumané sloučeniny rozpuštěné v dimetylsulfoxidu (kontrolním zvířatům se aplikuje pouze dimetylsulfoxid) podle metody C. S. Veila a G. J. Wright, "Intra- a inter laboratory comparative evaluation of single oral test", popsané v časopisu Toxicology and applied pharmacology, sv. 11, str. 378 až 388, (1967).

Sloučeniny z příkladů 1, 2, 3, 4, 5, 9 a 11 se při základním hodnocení vyznačují těmito účinnostmi:

c) diuretickou u samečka krys, podle W. L. Lipschitze, Z. Hadidanaa A. Kerpcara, JPET, sv. 79, str. 97 až 100 (1943);

d) antialergickou u samečka a samičky krys, podle J. Goosheho a A. M. J. N. Blaira, Immunol., sv. 16, str. 749 až 760 (1969);

e) bronchodilatační in vitro, podle F. P. Luduena a kol., Arch. int. pharmacodyn., sv. 111, str. 392 až 400, (1957);

f) antihistaminovou in vitro, podle R. Magnuse, Arch. f. d., ges. physiol., sv. 102, str. 123 až 151, (1904).

Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v tabulce IV.



kde

$R^1$  znamená alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku, isoalkylový zbytek se 3 až 4 atomy uhlíku,  $\text{CH}_2$ -alkenylový zbytek se 2 až 3 atomy uhlíku nebo  $\text{CH}_2$ -isoalkenylový zbytek se 3 atomy uhlíku,

$R^3$  znamená alkylový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, isoalkylový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku,  $\text{CH}_2$ -alkenylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku nebo  $\text{CH}_2$ -isoalkenylový zbytek se 3 až 4 atomy uhlíku, a

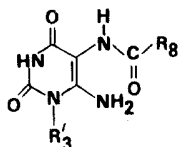
$R^8$  znamená vodík, metylový nebo etylový zbytek,

příčemž 1. když  $R^8$  znamená vodík,  $R^1$  znamená allylový zbytek a

2.  $R_1$  a  $R_3$  neznamenají současně butylový nebo allylový zbytek,

jakož i jejich fyziologicky vhodných solí,

vyznačující se tím, že se nechá reagovat derivát uracilu obecného vzorce  $\text{II}_A$



( $\text{II}_A$ )

kde

$R'_3$  má význam jako  $R^3$  s výjimkou isopropylového zbytku a

$R_8$  má výše uvedený význam,

s alkylačním činidlem obecného vzorce

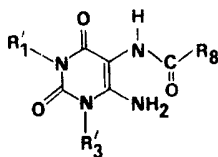


kde

$R'_1$  má význam jako  $R^1$  s výjimkou isopropylového zbytku a

X znamená halogen nebo monosulfátový nebo disulfátový nebo p-toluensulfonátový zbytek,

a vzniklá sloučenina obecného vzorce  $\text{III}_A$



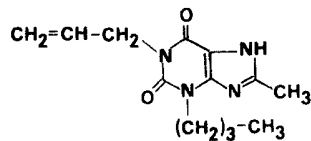
( $\text{III}_A$ )

kde

$R'_1$ ,  $R'_3$  a  $R^8$  mají výše uvedený význam,

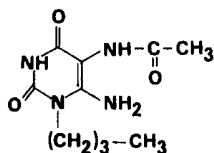
se cyklizuje, popřípadě se pak získaná sloučenina obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů  $R^1$  a  $R^3$  znamená alkenylový nebo isoalkenylový zbytek, jak je výše definován, hydrogenuje.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 1-allyl-3-butyl-8-metyl-xanthinu vzorce

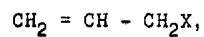


nebo jeho fyziologicky vhodné soli,

vyznačující se tím, že se 1-butyl-5-metylkarbonylamino-6-aminouracil vzorce



nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



kde

X znamená halogen nebo monosulfátový nebo disulfátový nebo p-toluensulfonátový zbytek, načež se vzniklý 1-butyl-3-allyl-5-methylkarboxylamino-6-aminouracil cyklizuje.