

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144564 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 4237/75 (51) Int.Cl.³ C 07 C 149/18
(22) Indleveringsdag 22. sep. 1975
(24) Løbedag 22. sep. 1975
(41) Alm. tilgængelig 24. mar. 1976
(44) Fremlagt 29. mar. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 23. sep. 1974, 41381/74, GB

(71) Ansøger LABORATOIRE L. LAFON, 94700 Maisons-Alfort, FR.

(72) Opfinder Louis Lafon, FR.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af symmetriske methylsubstituerede 3,14-dithia-1,16-hexadecandioler.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte symmetriske methylsubstituerede 3,14-dithia-1,16-hexadecandioler, der er terapeutisk virksomme. Forbindelserne er især anvendelige som hypolipidæmiske og hypocholesterolæmiske midler.

De omhandlede forbindelser har den i kravets indledning anførte almene formel I, hvori R^1 er H eller CH_3 , og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

DK 144564 B

De omhandlede forbindelser med formel I fremstilles ved en af de følgende to metoder:

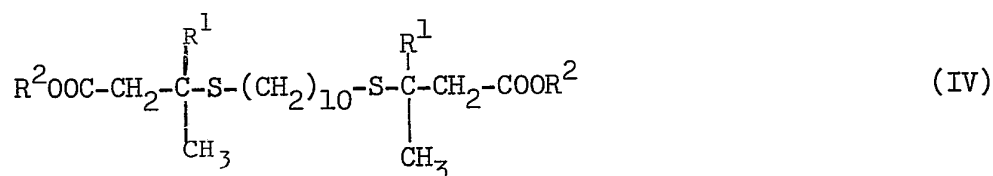
Metode 1, ved hvilken man omsætter en ω, ω^1 -dihalogenecan med formlen



hvor Hal betegner, F, Cl, Br eller I, fortrinsvis Br, med en mercaptoalkanol med formlen



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, i basisk medium, fortrinsvis i en alkohol, i nærværelse af 10 N NaOH, eller metode 2, der består i ved hjælp af LiAlH_4 at reducere en substitueret 3,14-dithia-1,16-hexadecan-dicarboxylsyre eller -ester med formlen



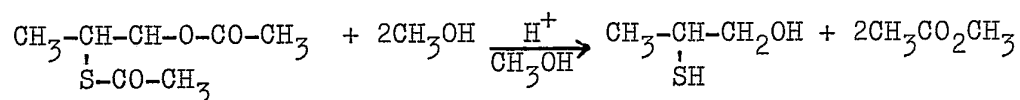
hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning og R^2 er hydrogen eller alkyl med 1 - 2 C-atomer.

Til gennemførelse af metode 1 til syntese af forbindelser med formel I, hvor R^1 er H, har man udviklet en særlig fremgangsmåde, der omfatter fremstilling af et mellemprodukt, 2-mercaptoopropanol. Denne fremgangsmåde består af fire trin, idet man

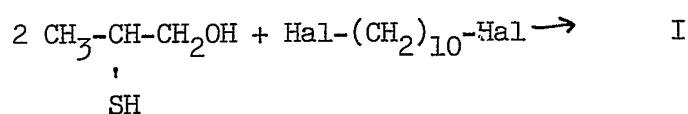
- (a) omsætter thiourinstof med propylenoxid i surt medium til dannelse af et β -hydroxythiouroniumsalt, der derpå dekomponeres i basisk medium til 2-methyl-thiiran,

da erfaringen viser, at $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ og CH_3COCl fører til forskellige åbninger af den heterocycliske ring i 2-methyl-thiiran.

(c) 3. trin: methanolyse af 2-acetylmercaptopropylacetat

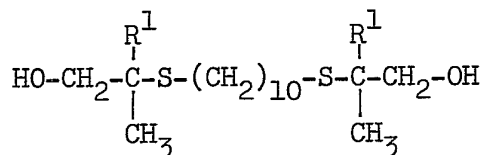


(d) 4. trin: kondensation af 2-mercapto-propanol med en ω, ω -dihalogendecan



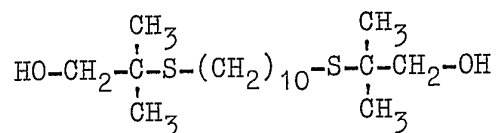
De omhandlede forbindelser har de i tabel I anførte smeltepunkter og kodenumre. Smeltepunkterne er bestemt på Köflerblok (øjeblikkeligt smeltepunkt).

TABEL I



R^1	Smeltepunkt $^{\circ}\text{C}$	Kode nr.
CH_3	< 50	CRL 40 055
H	47 - 48	CRL 40 122

Fremstillingen af forbindelserne beskrives nærmere i de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 12,2,15,15-tetramethyl-3,14-dithia-1,16-hexadecandiol

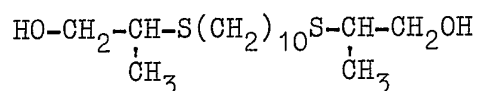
Kode nr. CRL 40 055.

I et tørt apparat under nitrogenatmosfære indføres i løbet af 17 minutter en opløsning af 21,6 g (0,05 mol) ethyl-2,2,15,15-tetramethyl-3,14-dithia-1,16-hexadecanoat i 50 ml tetrahydrofuran i en suspension af 3,8 g (0,1 mol) LiAlH_4 og 75 ml tetrahydrofuran. Man opvarmer til 60°C i løbet af 3 timer og 35 minutter, hvorpå man afkøler og tillæder 11,7 ml ethylacetat og 100 ml 4-N salt-syre.

Efter at have filtreret den uopløselige rest, afdampes tetrahydrofuranen under reduceret tryk, og ved ekstraktion med ether opnår man 15,7 g hvide krystaller. Disse renses ved vaskning med petroleumsether til dannelsen af 13,9 g hvide, vandopløselige krystaller.

Smeltepunkt = $< 50^\circ \text{C}$

Udbytte = 80 pct.

EKSEMPEL 2a(±)-2,15-dimethyl-3,14-dithia-1,16-hexadecandiol

Kode nr. CRL 40 122.

I en omrørt suspension af 2,3 g (0,0605 mol) LiAlH_4 i tetrahydrofuran under en nitrogenstrøm udhældes langsomt en opløsning af 7 g (0,0200 mol) (\pm) -2,15-dimethyl-3,14-dithia-1,16-hexadecandicarboxylsyre i tetrahydrofuran. Reaktionsmediet opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer og 15 minutter. Efter neutralisation af overskuddet af reduktionsmidlet med ethylacetat og vandig base filtrerer man og afdamper derpå opløsningsmidlerne fra filtratet. Remanensen opdeles ved behandling med vand og methylenchlorid. Den organiske fase opsamles, vaskes til neutralitet og tørres. Opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, og remanensen vaskes ved triturering med petroleumsether. Efter filtrering opnår man 5,4 g af et hvidt krystallinsk pulver, der er uopløseligt i vand. Naturligvis kan man isolere de optisk aktive isomere ud fra den racemiske blanding på i sig selv kendt måde.

Smeltepunkt = $47-48^{\circ}\text{C}$
 Udbytte = 83,7 pct.

EKSEMPEL 2 b

Fremgangsmåde til industriel fremstilling af (\pm) -2,15-dimethyl-3,14-dithia-1,16-hexadecandiol

Kode nr. CRL 40 122.

(a) Syntese af 2-methyl-thiiran

Udgangsmaterialer

thiourinstof	2,79 kg (36,75 mol)
propylenoxid	2,03 kg, dvs. 2,45 l (35 mol)
vand	23 l
svovlsyre, $d = 1,83$	1,03 l (19,25 mol)
Na_2CO_3	3,71 kg (35 mol)

Apparatur

En 50 liter reaktor forsynet med omrører, køler og 5 liter tilledningstragt.

En 50 liter dekanteringsbeholder.

Fremstillingsmetode

I en 50 l reaktor anbringes 12,5 l vand og 1,03 l svovlsyre ($d=1,83$). Der afkøles, og man tilsætter 2,79 kg thiourinstof. Der omrøres for at opløse og afkøle den væskeformige masse til 2°C . Derpå ihældes langsomt 2,03 kg propylenoxid i løbet af ca. 2 timer, idet man holder temperaturen på $0 - 5^{\circ}\text{C}$ (reaktionen er exotherm). Omrøringen opretholdes i endnu 2 timer, idet temperaturen holdes på mellem 0 og 5°C . Derpå opvarmes påny for at nå omgivelsestemperaturen ($20-25^{\circ}\text{C}$) og holde denne i yderligere 2 timer. Der ihældes langsomt en opløsning af 3,71 kg natriumcarbonat opløst i 10 l vand (der er risiko for skumdannelse i begyndelsen). Der omrøres i 1 time efter tilledningens afslutning, hvorpå man lader blandingen dekantere. Overvæsken, 1,810 kg, separeres fra. Man kan ekstrahere den vandige fase med pentan, men denne operation er mindre interessant, eftersom 2-methyl-thiiran destillerer ved en lav temperatur (75°C ved 760 mm), og man mister en stor del under koncentrationen.

Overvæsken udvaskes med 500 cm^3 vand og tørres over natriumsulfat (500 g), idet man sørger for hver gang at opbevare den i en lukket beholder, dels på grund af dens ubehagelige lugt og dels på grund af dens flygtighed.

Udbytte og karakteristika

Efter tørring over natriumsulfat og frafiltrering af natriumsulfatet opsamlers man:

1,715 kg råprodukt, dvs. 23,2 mol.

Udbytte (i forhold til propylenoxid) = 66,3 pct.

$$n_D^{20} = 1,4762$$

kp.: 760 mmHg $\left\{ \begin{array}{l} 65-75^{\circ}\text{C} \text{ (95 \%)} \\ \text{over } 75^{\circ}\text{C} \text{ (5 \%)} \end{array} \right.$

Den fraktion, der destillerer over mellem 71 og 74°C , repræsenterer 90 pct. af 2-methyl-thiiranen. Dette produkt egner sig perfekt til den følgende reaktion, hvorfor det ikke er nødvendigt yderligere at destillere dette.

(b) Syntese af 2-acetylmercapto-propylacetatUdgangsmaterialer

2-methyl-thiiran	1.715 kg (23,2 mol)
eddikesyreanhydrid	2,930 kg (29 mol)
pyridin	200 cm ³
knust is	13 kg
methylenchlorid eller chloroform	12 liter
natriumbicarbonat	1 kg

Apparatur

10 l reaktor med omrører og tilbagesvaler.

En 10 l reaktoropvarmer.

En 30 l beholder med omrøring.

En 30 l dekanteringsbeholder.

Et destillationsapparat forsynet med en adiabatisk kolonne (diameter 25 mm, højde 45 cm og "multiknit"-garniture), en Perkin-separator og en 6 l kogebeholder.

En vakuumpumpe og et manometer.

Fremstillingsmetode

I en 10 l reaktor anbringes 2,93 kg eddikesyreanhydrid, 1,715 kg 2-methyl-thiiran og 200 cm³ pyridin. Der opvarmes til tilbagesvaling ved 87° C. Temperaturen stiger langsomt til 100° C i løbet af ca. 3-4 timer. Denne temperatur opretholdes, således at den totale tid fra tilbagesvalingens begyndelse er ca. 6 timer.

Derpå hæves temperaturen til 130° C og holdes der i 3-4 timer. Man lader afkøle til 30-40° C og udhælder den mørke, brunsorte reaktionsopløsning i en beholder indeholdende 13 kg knust is. Der omrøres i 1-2 timer, hvorpå der tilsættes 6 l methylenchlorid eller chloroform. Der omrøres i 30 minutter, og man lader blandingen dekantere. Den organiske fase separeres fra, og man ekstra-

herer to gange med hver 3 liter methylenchlorid. De organiske faser forenes og udvaskes med 5 l vand og derpå to gange med 5 l vand indeholdende 100 g/l natriumbicarbonat. Der skylles derpå to gange med 5 l vand. Methylenchlorid eller chloroform afdampes under reduceret tryk, uden at man overskrider 40° C. Der opnås 4,45 g råprodukt i form af en sort olie.

Denne sorte olie destilleres ved 14 mmHg.

Som det fremgår af nedenstående tabel II, opnås der et antal fraktioner, der kromatograferes på en silica-gel-plade Kieselgel 60-F₂₅₄, ved eluering med en blanding af toluen:ethylformiat:myresyre (50:40:10) (volumenforhold).

Fremkalder: svovlsur vanilin.

R_F og farve: ester = 0,825 (gulgrøn)
urenhed = 0,910 (rød).

Den opnåede mængde af produktet i hver fraktion bestemmes ved måling af destillatets brydningsindeks. Resultatet sammenlignes med en kurve, der er opstillet ved en blanding af kendte mængder ren 2-acetylmercaptopropylacetat og ren isoleret urenhed (som man hidtil ikke har forsøgt at identificere).

TABEL II

Fraktion nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Rest
P, mmHg	14	14	14	14	14	14	14	14	
Temperatur, °C	32-99	99-100	100-101	101-102	102-102	102-103	103-103,5	103,5-105	destille- rer ikke
Opsamlet mængde	25 g	33 g	282 g	1130 g	845 g	322 g	159 g	67 g	660 g
n_D^{20}	1,4627	1,4655	1,4660	1,4665	1,4665	1,4665	1,4685	1,4695	ikke må- lelig
Antal pletter ved tlc	3	1	2	2	2	2	2	2	5
Pct. acetat (a)		100	99	98	98	98	94	92	

(a) 2-acetylmercapto-propylacetat

144564

Udbytte og karakteristika

Fraktionerne 2, 3, 4, 5, 6, 7 og 8 blandes. Man opnår en tør farveløs væske,

$$n_D^{20} = 1,4670$$

Renhed ved $n_D^{20} = 97$ pct.

Totalvægt = 2,838 kg; vægt af rent produkt = 2,750 kg (dvs. 15,65 mol).

Udbytte beregnet på 2-methyl-thiiran = 67,5 pct.

Udbytte beregnet på propylenoxid = 44,8 pct.

(c) Syntese af 2-mercapto-propanolUdgangsmaterialer

2-acetylmercaptopropylacetat (97 %)	2,838 kg	(15,65 mol)
1 % saltsur methanol	{ vandfri methanol .. 6,5	l	
	{ gasformig hydrogen-		
	{ chlorid	65	g
vandfri Na ₂ CO ₃	106	g

Apparatur

10 l reaktor med omrøring og tilbagesvaling.

10 l reaktor-opvarmer.

Frittet glasfilter, porøsitet 2, diameter 185 mm.

Destillationsapparat identisk med det foregående.

Fremgangsmåde

I 10 l reaktoren fyldes 6,5 l vandfri methanol indeholdende 1 % saltsyre og 2,838 kg 2-acetylmercaptopropylacetat. Der opvarmes til tilbagesvaling, og temperaturen holdes der i 5 timer. Man kan følge udviklingen af reaktionen ved tyndtlagskromatografi under samme betingelser som ved den foregående destillation. Der afkøles og tilsættes 106 g vandfri natriumcarbonat og omrøres i en halv time. Mineralsaltene filtreres fra.

Den således opnåede methanoliske opløsning koncentrerer under reduceret tryk, og produktet destillerer ved 20 mmHg.

Som ovenfor kromatograferes hver fraktion på silicagel (Kieselgel 60-F₂₅₄) og elueres med en blanding toluen:ethylformiat:myresyre (50:40:10) (volumenforhold).

Fremkaldet: svovlsur vanillin.

R_f og farve: 2-mercaptopropanol = 0,625 (gulgrøn).

Mængden af 2-mercaptopropanol i hver fraktion (jfr. nedenstående tabel III) bestemmes ved måling af brydningsindeks af destillatet. Resultatet sammenlignes med en opstillet kurve for en blanding af kendte mængder 2-mercaptopropanol og methanol.

TABEL III

Fraktion nr.	1 (b)	2	3	4	5	Rest
P, mmHg	95-50	50-30	30-20	20	20	
Temperatur, °C	20-25	25-34	34-58,5	58,5-61	61-61,5	destillerer ikke
Opsamlet mængde	4 - 5 l	125 g	70 g	862 g	135 g	386 g
n _D ²⁰	1,3400	1,3767	1,4470	1,4810	1,4820	ikke målelig
Antal pletter ved tlc	(a)	1	1 + 1 meget lille	1 + 1 meget lille	1 + 1 meget lille	9
% 2-mercapto-propanol		35	80,5	99	99,5	

(a) en meget lille plet af 2-mercapto-propanol

(b) fraktion 1 består af en blanding af methylacetat og methanol indeholdende 2 - 4 pct. 2-mercapto-propanol

Udbytte og karakteristika

Fraktionerne 3, 4 og 5 blandes. Man opnår en klar farveløs væske .

$$n_D^{20} = 1,4795$$

Renhed ved $n_D^{20} = 98 \%$.

Totalvægt: 1,067 kg; vægt af rent produkt: 1,045 kg (11,37 mol).

Udbytte beregnet på esteren: 72,6 pct.

Udbytte beregnet på propylenoxid: 32,5 pct.

(d) Kondensation med 1,10-dibromdecan

En opløsning af 2-mercaptopropanol og 1,10-dibromdecan i ethanol udhældes i 10N natriumhydroxid. Efter at temperaturen er faldet til stuetemperatur, afdampes alkoholen, og remanensen optages i vand. Ved ekstraktion af den uopløselige rest med chloroform opnås et fast stof, der efter omkrystallisation fra ethylacetat udviser et smeltepunkt på 47-48°C. Udbytte: 100%.

Biologisk Rapport

De omhandlede forbindelser er i besiddelse af hypolipidæmiske og hypocholesterolæmiske egenskaber og er følgelig nyttige i terapien, især ved behandling af hyperlipidæmi og hypercholesterolæmi. Til dette formål kombineres mindst én forbindelse med formel I med en fysiologisk forligelig excipiens.

Der er foretaget farmakologiske undersøgelser af de to omhandlede forbindelser CRL 40 055 (eksempel 1) og CRL 40 122 (eksempel 2a og 2b), og disse undersøgelser gennemgås nærmere nedenfor. Den foretrukne forbindelse er CRL 40 122.

Resultater for CRL 40 055:

I tabel IV nedenfor er anført de opnåede resultater:

A: For rotter, der modtager en normal diæt (procent inhibering = 100);

- B: For rotter, der modtager en hyperlipisk diæt (procent inhi-bering = 0);
- C: For rotter, der modtager den hyperlipidiske diæt B sammen med en daglig dosis på 0,1 g/kg af et normolipidæmisk referencemiddel, "LIPAVLON" [ethyl-2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropionat; CLOFIBRATUM, NFN];
- D: For rotter, der modtager den samme hyperlipidiske diæt B sammen med en daglig dosis på 0,1 g/kg af et normolipidæmisk referencemiddel, "ATHEROLIP" [aluminiumsaltet af 2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropionsyre];
- E: For rotter, der modtager den samme hyperlipidiske diæt B sammen med en daglig dosis af 0,1 g af et normolipidæmisk referencemiddel "LL 1558" [1,10-bis-(2-hydroxyethylthio)-decan];
- F: For rotter, der modtager den samme hyperlipidiske diæt B med en daglig dosis af henholdsvis 0,010 g/kg, 0,025 g/kg eller 0,050 g/kg CRL 40 055.

Gennemsnitsværdierne for forsøgene foretaget med CRL 40 055 i tre forskellige doser og beregnet ved sammenligning med de korresponderende referenceprodukter i de forskellige forsøg muliggør følgende konklusion om produktets aktivitet:

I en dosis på 0,050 g/kg er den procentvise hæmning mellem 40 og 60 pct.;

i en dosis på 0,025 g/kg er den procentvise hæmning 30 - 55 pct.;

i en dosis på 0,010 g/kg synes aktiviteten at være fuldstændig forsvundet.

En dosis på 0,025 g/kg synes således særlig interessant, eftersom CRL 40 055 ved denne værdi synes at bevare en konstant aktivitet, der kan sammenlignes med de anvendte referenceprodukter i doser på 0,1 g/kg.

Resultater for CRL 40 122:

Produktet er ikke-toxisk. Forsøg over den akutte toxicitet ved oral indgivelse i mus og rotter har vist, at der ikke er nogen dødelighed hos de behandlede dyr i doser på op til 5 g/kg.

De hypolypidæmiske virkninger af CRL 40 122 er undersøgt på rotter ved to forskellige forsøg:

En undersøgelse på Wistar-rotter, der får en hyperlipidisk diæt (forsøgsrapport I), og

en undersøgelse på normale Wistar-rotter (rapport II).

Resultaterne opnået ifølge de to protokoller er overensstemmende.

Forsøgsrapport I

Forsøget er gennemført i to uger på Wistar-rotter, der har fået en daglig hyperlipidisk diæt i en dosis på ca. 20 g for dyr med en gennemsnitlig vægt på 150 g.

Det undersøgte produkts aktivitet er angivet i forhold til normale kontrolrotter og i forhold til grupper af rotter, der har fået den samme hyperlipidiske diæt, men som ikke er behandlet. For hver dosis CRL 40 122 havde man tre grupper på hver fem dyr (kontrolgruppe, gruppe, der kun fik den hyperlipidiske diæt, og behandlet gruppe). De opnåede resultater svarer til gennemsnittet af hver serie. De viser en meget kraftig virkning af CRL 40 122 i doser fra 10 mg - 50 mg/kg for rotter, der fik indgivet hyperlipidæmisk diæt (sækning på 64 - 34% af lipider i blodet, afhængigt af dosis, sækning af kolesterol på 68 - 41%).

Forsøgsrapport II

Forsøget gennemførtes i 5 dage på normale Wistar-hanrotter. Grupper på otte dyr for hver dosis af det undersøgte produkt behandlede peroralt dagligt, idet den sidste fodring fandt sted

3 timer før dyrene aflivedes. Hver serie opdeltet i to grupper:

En serie aflivedes efter 3 dages forsøg,

den anden serie aflivedes efter 5 dages forsøg.

Resultaterne er angivet i forhold til 8 normale rotter, der er underkastet de samme eksperimentelle betingelser, men ikke behandlede. Man observerer en nedgang på 31 % totale lipider og 23 % kolesterol med en dosis på 20 mg/kg ved peroral indgivelse.

Af disse forsøg kan man aflede følgende konklusioner:

- (1) De to forsøgsrapporter viser, selv om de er meget forskellige, en aktivitet af produktet af størrelsesordenen

60 % for en dosis på 50 mg/kg

20 % for en dosis på 20 mg/kg

20 % for en dosis på 10 mg/kg

- (2) Produktets aktivitet er allerede tydelig efter den tredje behandlingsdag.

I human terapi har man anvendt CRL 40 122 med succes i form af gelatinøse kapsler indeholdende 100 og 200 mg. De syge, der led af hyperlipidæmi og hyperkolesterolæmi, og som fik en total dosis på 400 mg/dag af den aktive forbindelse, har set deres hyperlipidæmi og hyperkolesterolæmi falde efter flere dages behandling.

TABEL IV

Anvendt diæt og produkter	Totale Lipider		Total cholesterol		Burstain's prøve
	g/l	% inhi-bering	g/l	% inhi-bering	
Normal	2,75	100	0,7	100	24
Hyperlipidiske	10,7	-	3,98	-	120
Hyperlipidiske + Artherolip - 0,1 g/kg	6,8	49	2,08	59	56
Hyperlipidiske + Lipavlon - 0,1 g/kg	7,75	37	2,47	46	73
Hyperlipidiske + CRL 40 055 - 0,050 g/kg	7,45	41	2,29	51	64
Normal	3,93	100	0,81	100	28
Hyperlipidiske	10,5	-	4,24	-	105
Hyperlipidiske + Lipavlon - 0,1 g/kg	9,2	20	3	36	84
Hyperlipidiske + LL 1558 - 0,1 g/kg	5,1	82	1,33	35	38
Hyperlipidiske + CRL 40 055 - 0,025 g/kg	8,06	37	2,43	53	82
Normal	3,3	100	0,64	100	27
Hyperlipidiske	8,43	-	2,98	-	93
Hyperlipidiske + Lipavlon - 0,1 g/kg	7,3	22	1,58	60	76
Hyperlipidiske + LL 1558 - 0,1 g/kg	4,5	77	1,33	70	37
Hyperlipidiske + CRL 40 055 - 0,010 g/kg	11,3	0	3,81	0	123

De omhandlede forbindelser er endvidere sammenlignet med en række nært beslægtede forbindelser, dels med hensyn til hypolipidæmisk og hypocholesterolæmisk virkning og dels med hensyn til virkning på aorta (afsætning af kolesterol).

Indholdet af total lipid og total kolesterol er bestemt (ved metoden beskrevet ovenfor) hos rotter (vægt 185 g; 10 rotter pr. gruppe) efter 2 ugers behandling, og de tilsvarende procentvise inhiberinger er beregnet for

- A: rotter, der modtager normal diæt (procent inhibering = 100);
- B: rotter, der modtager en hyperlipidisk diæt (procent inhibering = 0);
- C: rotter, der modtager den hyperlipidiske diæt B sammen med en daglig dosis på 0,1 g/kg Clofibratum, og
- D: rotter, der modtager den hyperlipidiske diæt B sammen med en daglig dosis på 0,05 - 0,1 g/kg af en af undersøgte forbindelser.

Følgende forbindelser er undersøgt:

$(\text{CH}_2)_n(\text{S-A-OH})_2$		
Forbindelse nr.	n	A
1	10	CH_2CH_2
2	12	CH_2CH_2
3	5	CH_2CH_2
4	6	CH_2CH_2
5	6	$(\text{CH}_2)_4$
6	6	$(\text{CH}_2)_6$
7	9	CH_2CH_2
8	9	$(\text{CH}_2)_4$
9	10	$(\text{CH}_2)_5$
10 [*]	10	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$
11	8	CH_2CH_2
12	7	CH_2CH_2
13 ^{**}	10	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$
14	11	CH_2CH_2

* Den omhandlede forbindelse CRL 40 055

** Den omhandlede forbindelse CRL 40 122

Resultaterne fremgår af den følgende tabel:

TABEL V

Behandling	Totale lipider		Total kolesterol	
	g/l	% inhibering	g/l	% inhibering
A	2,80	100	0,80	100
B	10	0	4,30	0
C (Clofibratum)	6,8	50	2,90	60
D (0,1 g/kg forb. 1)	7,6	40	2,55	50
D (0,1 g/kg forb. 2)	10,0	10	3,88	12
D (0,1 g/kg forb. 3)	10,0	10	3,81	14
D (0,1 g/kg forb. 4)	10,16	8	3,95	10
D (0,1 g/kg forb. 5)	11	0	6,1	0
D (0,1 g/kg forb. 6)	11	0	5,1	0
D (0,1 g/kg forb. 7)	10,0	10	3,60	20
D (0,1 g/kg forb. 8)	12	0	4,8	0
D (0,05 g/kg forb. 10) [*]	6,0	60	1,50	80
D (0,1 g/kg forb. 10) [*]	4,4	80	1,29	86
D (0,1 g/kg forb. 11)	10,16	8	3,95	10
D (0,1 g/kg forb. 12)	10,0	10	4,05	7
D (0,05 g/kg forb. 13) ^{**}	5,04	72	1,43	82
D (0,1 g/kg forb. 13) ^{**}	4,32	81	1,22	88
D (0,1 g/kg forb. 14)	9,20	20	3,67	18

* CRL 40 055

** CRL 40 122

Det ses, at de forbindelser, hvori A er en ligekædet carbonhydridgruppe med mere end 2 C-atomer, er inaktive, og at de omhandlede forbindelser er mere aktive end Clofibratum og LL 1558, selv i lavere doseringer.

I et andet sammenligningsforsøg går man frem på følgende måde: Fire kontrolkaniner gøres hyperlipidæmiske ved fodring i 6 uger med en diæt beriget med 1 vægt-% kolesterol. I samme tidsrum fodres andre kaniner (grupper på fire dyr) med samme diæt, idet de samtidig indgives 100 mg/kg/dag Clofibratum eller 50 mg/kg/dag af de øvrige forbindelser, der skal undersøges. Herefter behandles kaninerne med kolesterol mærket 5 μ Ci tritium (1 Ci/mmol) i 3 uger med henblik på at opnå stationær tilstand.

Derpå dræbes kaninerne ved overskæring af halspulsåren. Fra hver kanin udtages aorta, som renses og skæres i to dele: Den krumme del og den distale del. Hver af disse dele solubiliseres i 1 ml toluen i 24 timer, og til hver solubiliseret prøve tilsættes 10 ml klaringsvæske (Instagel, Packard).

Herefter måles afsætningen af mærket kolesterol i aorta (i Ci/g aorta). Resultaterne fremgår af tabel VI:

TABEL VI

Afsætning af kolesterol i aorta (nCi/g aorta)

Behandling	Aorta total	krum del	distal del
Kontrol	448 \pm 142	189 \pm 83	259 \pm 116
LL 1558 (50 mg/kg)	* 412 \pm 175	* 226 \pm 98	* 186 \pm 146
Clofibratum (100 mg/kg)	** 816 \pm 168	** 340 \pm 66	** 476 \pm 155
CRL 40 055 (50 mg/kg)	* 450 \pm 150	* 210 \pm 90	* 200 \pm 150
CRL 40 122 (50 mg/kg)	* 380 \pm 170	* 208 \pm 85	* 172 \pm 145
Forbindelse 2 (50 mg/kg)	** 780 \pm 175	** 360 \pm 70	** 420 \pm 150
Forbindelse 3 (50 mg/kg)	** 815 \pm 180	** 320 \pm 75	** 495 \pm 130
Forbindelse 7 (50 mg/kg)	** 810 \pm 165	** 350 \pm 80	** 460 \pm 145
Forbindelse 14 (50 mg/kg)	** 830 \pm 170	** 356 \pm 70	** 474 \pm 135

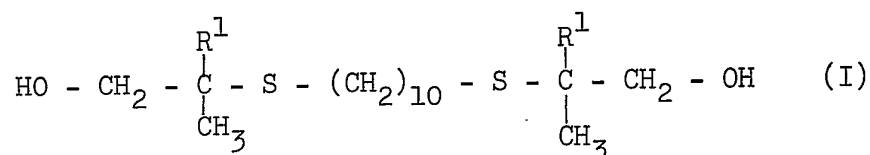
* ikke statistisk signifikant

** statistisk signifikant

Af tabellen ses, at LL 1558 og de omhandlede forbindelser bevirker en mindre nedgang i afsætningen af kolesterol, medens alle de øvrige forbindelser bevirker en væsentlig forøgelse af kolesterolafsætningen i aorta. Den forøgede afsætning af kolesterol i aorta er en betydelig ulempe.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af symmetriske methyl-substituerede 3,14-dithia-1,16-hexadecandioler med formlen



hvor R^1 betegner H eller CH_3

kendetegnet ved, at man

a) omsætter en ω, ω' -dihalogendecen med formlen

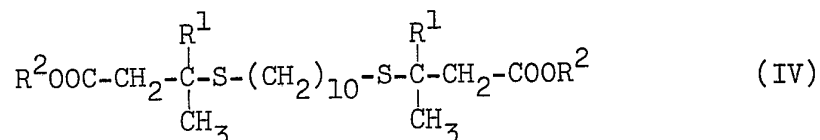


hvor Hal betegner F, Cl, Br eller I, med en mercaptoalkanol med formlen



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, i basisk medium, fortrinsvis i en alkohol i nærvær af 10 N NaOH, eller

b) reducerer en substitueret 3,14-dithia-1,16-hexadecan-dicarboxylsyre eller -ester med formlen



hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning og R^2 er H eller C_1 - C_2 alkyl, med LiAlH_4 .

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3716588.