



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 150682**

[C] (45) **PATENT MEDDELT**
28. NOV. 1984

(51) Int. Cl.³ C 07 H 13/10

(21) Patentsøknad nr. **811699**

(22) Inngivelsesdag 19.05.81

(24) Løpedag 19.05.81

(62) Avdeilt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **LABORATORIO GUIDOTTI & C.**
S.P.A.,
Via Trieste,
Pisa,
Italia.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 23.11.81

(44) Utlegningsdag 20.08.84

(72) Oppfinner **WALTER MURMANN, Arona,**
OSVALDO PONCHIROLI, Rho (Milano),
Italia.

(74) Fullmektig Siv.ing. Jan E. Helgerud,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 20.05.80, Italia, nr 22188 A/80.

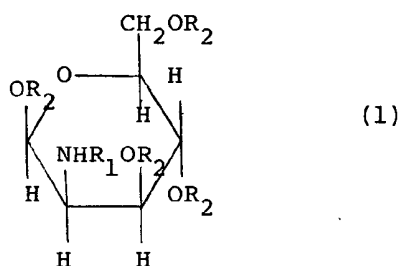
(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE**
NIKOTINSYREDERIVATER.

(57) Sammendrag

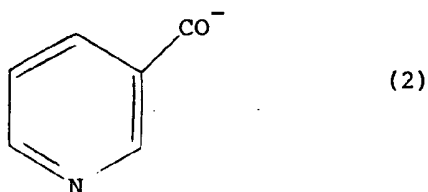
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nikotinsyrederivater av glukosamin, da spesielt N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat, og nevnte forbindelse har en anti-lipolitisk, hypocholesterolimiserende og anti-aterogenisk aktivitet, som er lik eller høyere enn den man finner for nikotinsyre, uten dennes uønskede sideeffekter. Forbindelsen fremstilles ved at nikotinoylkloridhydroklorid og glukosaminhydroklorid reageres i et organisk oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom 40 og 120°C.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 140598.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nikotinsyrederivater av glukosamin, mere spesielt glukosaminnikotinatet med følgende formel



hvor R_1 er H eller resten av nikotinsyre, som har følgende formel:



og R_2 representerer resten av nikotinsyre.

Mere spesielt angår oppfinnelsen

N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinatet med formel (1) i de isomeriske former α og β , -lukosamintetranikotinatet og deres
 25 salter med ikke-toksiske og farmakologisk akseptable syrer så som fumarsyre, tartarsyre, saltsyre, ftalsyre og terftalsyre.

Det har lenge vært kjent at nikotinsyre er ett av de mest effektive hypolipidiseringsmidler, og at
 30 denne virkning suppleres og forsterkes av en hypocholesteroliseringseffekt og følgelig av en anti-aterogenisk aktivitet. I terapeutisk bruk vil imidlertid nikotinsyre gi opphav til visse vanskeligheter, dels fordi forbindelsen raskt elimineres fra blodsirkulasjonen, og fordi det er nødvendig med
 35 store doser for å opprettholde et akseptabelt plasmainnhold, noe som fører til uønskede sideeffekter f.eks. den

såkalte "gjenbindings"-effekt for de høye fettsyrer (FFA) og for fritt glycerol i blodet.

Dette fører til en rekke toksiske effekter, først og fremst i leveren på grunn av en lipidinfiltrasjon, foruten at man får en akkumulering av triglyceridfraksjonen. I de senere år har man oppdaget og terapeutisk anvendt visse derivater av nikotinsyre, f.eks. D-glucitolheksanikotinat.

I dette tilfelle har man i vesentlig grad kunnet redusere sideeffekten, men man har hatt det samme problem med hensyn til varighet av den terapeutiske effekt.

Nevnte forbindelser brukes ofte for langvarig terapi eller endog for profylaktisk behandling, og det er følgelig viktig hvis man kan senke frekvensen ved tilførselen samtidig som man beholder den terapeutiske virkning.

Man har nu funnet at ovennevnte problem, dvs. det som er tilstede både ved nikotinsyre og ved de hittil kjente derivater, kan elimineres ved hjelp av de nye nikotinsyrederivater ifølge foreliggende oppfinnelse, mere spesielt ved nevnte glukosaminpentanikotinat.

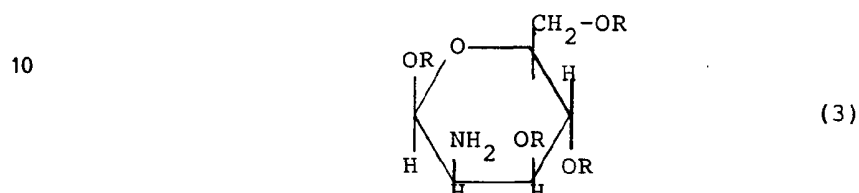
Med begrepet nikotinsyrederivater av glukosamin forstås pentanikotinsyreesteren av glukosamin i de isomere former α og β med formel (1), tetranikotinsyreesteren av glukosamin og deres salter med ikke-toksiske og farmasøytisk akseptable syrer, og alle disse forbindelser ansees å falle innenfor oppfinnelsen, selv i de tilfelle hvor man bare refererer til glukosaminpentanikotinatet.

De følgende forbindelser inngår spesielt i foreliggende oppfinnelse:

- 1) α -N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat, med strukturformel (1) og bruttoformelen $C_{30}H_{28}O_{10}N_6$, som er et elfenbenshvitt pulver med molekylvekt på 704,6 og et smeltepunkt på $158-160^{\circ}$ (med dekomponering), $[\alpha]_D^{20} = +119^{\circ}$.
- Forbindelsen er oppløselig i vanlige kjente apolare organiske oppløsningsmidler og de tilsvarende salter er vannoppløselige.

En tynnskiktkromatografisk analyse gir bare ett punkt med
 $RF = 0,4$.

- 2) β -N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat med samme formel (1)
 og som er et fast krystallinsk, hvitt stoff som er svakt
 5 oppløselig i aceton, etanol og kloroform, men oppløselig i
 fortynnede syrer og med et smeltepunkt på $198-202^{\circ}\text{C}$, og
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2,0^{\circ}$ (5% oppløsning i 1N HCl).
 3) Glukosamintetranikotinatatet med følgende formel:



Denne forbindelsen er et krystallinsk, hvitt
 15 fast stoff som er oppløselig i vanlige kjente organiske oppløs-
 ningsmidler og sure oppløsningsmidler og som har et smeltepunkt
 på 98° (med dekomponering) og $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70^{\circ}$ (5% oppløsning i 1N HCl).

De ovenfor beskrevne forbindelser med formel (I)
 fremstilles ved at nikotinoylkloridhydroklorid og glucosamin hyd-
 20 roklorid omsettes i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis
 pyridin, ved temperaturer mellom 40 og 120°C i et tidsrom fra 1
 til 20 timer, idet man fremstiller en reaksjonsblanding av niko-
 tinoylkloridhydroklorid og pyridin, og deretter tilsetter gluvo-
 saminhydroklorid, og eventuelt utfører en hydrolyse av nikotino-
 25 ylglukosamintetranikotinatat ved hjelp av varm syre, f. eks. salt-
 syre, ved temperaturer på opptil 60°C og i et tidsrom på opptil
 4 timer.

Mere spesielt har man funnet at man ved hjelp
 av ovennevnte fremgangsmåte kan fremstille en blanding av de to
 30 isomerer, og hvor mengdeforholdet av nevnte isomerer i reaksjons-
 blandingen vil være avhengig av reaksjonsbetingelsene, da spesi-
 elt reaksjonstemperaturen og reaksjonstiden.

150682

4

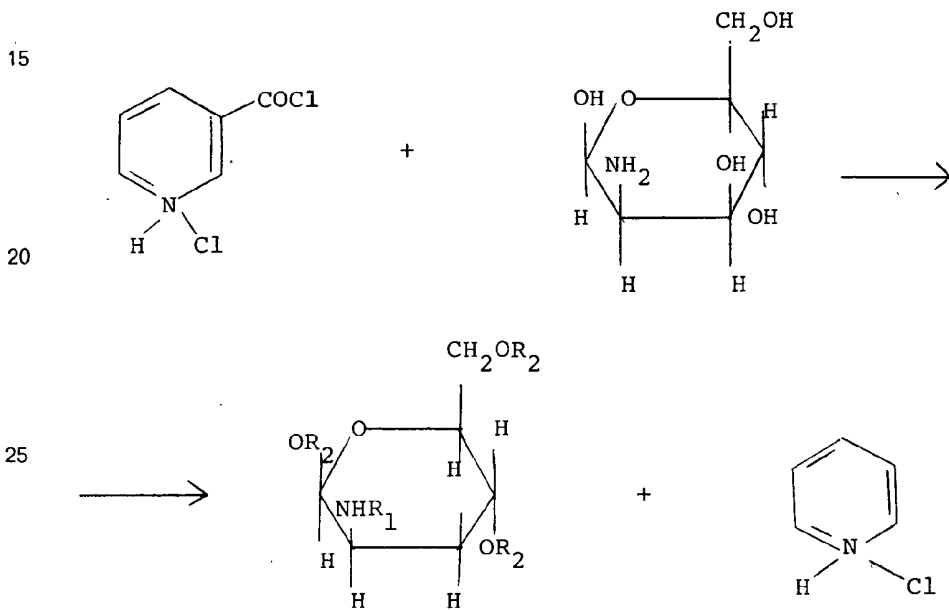
Rent prinsipielt har man funnet at når temperatur og reaksjonstid øker innenfor de angitte grenser, så vil man øke prosentmengden av beta-isomeren mens prosent-satsen av alfaisomeren går ned tilsvarende.

5 Glukosamintetranikotinatet fremstilles i en varm syrehydrolyse av pentanikotinatet, både fra alfa- og fra betaisomeren. Det skal nevnes at man hittil ikke har kunnet påvise noen isomeriske former av tetraniko-

10 tinatet. De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Reaksjonen skjer etter følgende skjema:



30 hvor både R₁ og R₂ representerer et radikal av nikotinsyre.

I en kolbe utstyrt med rører ble tilsatt 550 ml pyridin og 75 g (0,49 mol) nikotinoylkloridhydroklorid under kraftig røring, og reaksjonen som er hekso-
35 termisk ble utført under avkjøling ved hjelp av et isbad ved 15°C.

Den resulterende blanding ble tilsatt 17,6 g (0,082 mol) glukosaminhydroklorid i krystallinsk form, og som har følgende kjemiske og fysiske egenskaper: smeltepunkt 190-194°C, molekylvekt = 215,64, $[\alpha]_D^{20} = +82,4^\circ$.

- 5 Reaksjonsmassen er først heterogen og ble så langsomt oppvarmet i et vannbad til 70°C og ble holdt på denne temperatur i 14 timer. På dette tidspunkt var reaksjonsmassen homogen og hadde en murstensrød farve.

- Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, 10 filtrert under vakuum fra det dannede pyridinhydroklorid, hvorefter filtratet ble konsentrert, tilsatt 1 liter vann og to ganger ekstrahert med 300 ml kloroform. De to fasene ble separert, og den organiske fase ble innvunnet, tørket over natriumsulfat og konsentrert under vakuum.

- 15 Man fikk fremstilt et svampaktig, brunt produkt, og dette ble oppløst i vann og hydrogenklorid.

- Man fikk en uklar oppløsning som så ble tilsatt fortynnet ammoniakk inntil man fikk en utfelning, hvorefter avfarvende trekull ble tilsatt, og det hele ble 20 filtrert.

Den resulterende klare oppløsning ble ytterligere avfarvet ved hjelp av trekull, og dette ble gjentatt inntil man fikk en svakt gulfarvet oppløsning på 500 ml.

- 25 Den vandige oppløsningen ble ekstrahert under kraftig røring med 300 ml kloroform etter alkalinsing med fortynnet ammoniakk, de to fasene ble utskilt og den organiske fase tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

- 30 Man fikk innvunnet et elfenbenshvitt produkt i krystallinsk form fra alkoholer og estere, utbyttet var 80%, og en analyttisk undersøkelse viste fra 87 til 93% av alfaisomeren og fra 7 til 12% av betaisomeren. produktets smeltepunkt varierte fra 156 til 160°C, og totalt 35 fikk man 22 g produkt (dette tilsvarer et utbytte på 38,1% av den teoretiske verdi.

150682

6

Fra nevnte blanding kan de to isomerer isoleres ved fraksjonert utkrystallisering.

Eksempel 2

En kolbe utstyrt med rører ble tilsatt 110g
5 nikotinoylkloridhydroklorid, 100 ml pyridin, og 500 ml av en 1:1 blanding av 1,1,1-trikloretan og kloroform, og blandingen ble rørt inntil den var homogen.

19 g glukosaminhydroklorid ble tilsatt ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 4 timer
10 ved en temperatur mellom 80 og 100°C.

Den ble så fordampet til tørrhet under vakuum, og residuet ble utrørt i vann, ekstrahert med kloroform, hvorefter den organiske fase ble tørket.

Man fikk fremstilt det forønskede produkt
15 β -N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat, ved utkrystallisering fra dimetylformamid-vann i form av et hvitt krystallinsk fast stoff, og utbyttet var 50-55%.

Eksempel 3

En kolbe utstyrt med rører ble tilsatt
20 50 g β -N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat oppløst i 2 liter 0,5% HCl og blandingen ble oppvarmet til 50°C og holdt på denne temperatur i 4 timer.

Oppløsningen ble gjort alkalisk med 5% natriumkarbonat og ekstrahert med 400 ml kloroform, hvor-
25 etter kloroformoppløsningen ble fordampet og residuet ble utkrystallisert fra aceton. Man fikk fremstilt et hvitt, krystallinsk pulver i et utbytte på 60%.

Ved hjelp av samme fremgangsmåte men ved å gå ut fra 50 g β -N-nikotinoyl-glukosamintetranikotinat og
30 bruke 1% HCl, og en oppvarmingsperiode på 4 timer ved 60°C, fikk man fremstilt det samme glukosamintetranikotinat i et utbytte på 65%.

Ved fremstillingen av salter med ikke-toksiske og farmakologisk akseptable salter, kan man bruke
35 standardfremgangsmåter, samt organiske oppløsningsmidler, så som alkoholer, dioksan og ketoner, og temperaturer som ikke overstiger 40°C, idet man tar hensyn til omdannelsen

til saltet må være fullstendig.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har vært underkastet preliminare farmakologiske prøver, og ved hjelp av disse har man påvist de forannevnte egenskaper.

5 Med hensyn til toksitet kan det angis at nikotinsyre, foruten å være tilstede i alle levende celler, har vært brukt i over 25 år i terapien ved forskjellige patologiske tilstander, og den eneste begrensning man har er at det oppstår uønskede sideeffekter når dosene ligger
10 mellom 1 og 10 g pr. døgn, og det er sålede ikke igjen nødvendig å fastslå sikkerhetsgrensene ved hjelp av farmakologiske eksperimenter. Lignende konklusjoner kan trekkes med hensyn til glukosamin.

De forannevnte konklusjoner er blitt
15 bekreftet ved enkelte praktiske prøver og hvor resultatene er angitt i tabell 1. I disse eksperimenter brukte man blandingen av isomerer, slik denne ble fremstilt i eksempel 1 (hvor forholdet mellom isomerene var 75 til 25), og av hensiktsmessighetsgrunner vil nevnte blanding i det etter-
20 følgende være betegnet GLUN.

25

30

35

150682

8

TABELL 1

Toksitet av GLUN, sammenlignet med en nikotinsyre, i rotter
av begge kjønn ved oral og intraperitoneal tilførsel

Forbindelse	Kjønn	Tilførsels- vei	LD ₅₀ mg kg ⁻¹	Pålitelighets- grense ved 95%
GLUN	M	os	> 8000	--
	F	os	> 8000	--
Nikotin- syre	M	os	3860	3299-4516
	F	os	3850	3441-4308
GLUN	M	i.p	6650	6051-7308
	F	i.p	6750	6244-7297
Nikotin- syre	M	i.p.	328	301-357
	F	i.p.	296	264-331

TABELL 2

Effekt av oral tilførsel av nikotinsyre, sorbinikat, niceritrol og GLUN i dose på 100 mg/kg beregnet på basis av nikotinsyre, på plasmanivået av FFA, frie glyceroltriglycerider og kolesterol hos sultet rotte.

Prosentvariasjon med hensyn til kontrollene (n=5).

	Tid fra tilførsel (timer)														
	F F A							FRITT GLYCEROL							
	2	4	6	8	10	16	24	2	4	6	8	10	16	24	32
Niko-	-77	-68	+23	+23	+13	-9	-5	-73	-71	+9	+11	+16	-12	-4	
tin-	...	...	x	..				...	.						
syre				(i)	(i)	(i)	(i)				(i)	(i)	(i)	(i)	
Sorbi-	-72	-1	+6	+4	-5	+6	+2	-70	-3	+3	+20	+8	-1	-1	
sinat	...							...			x				
				(i)	(i)	(i)	(i)				(i)	(i)	(i)	(i)	
Nicer-	-70	-43	+27	+10	-2	+6	-8	-61	-34	+17	+11	+4	+13	+3	
itrol	...	x	xx	x				...							
				(i)	(i)	(i)	(i)				(i)	(i)	(i)	(i)	
GLUN	-74	-41	-28	-43	-40	-7	-2	-81	-47	-24	-32	-41	-3	0	+16
	...	..	xx	...	...			...	x	x	...	...			
				(i)	(3)	(i)	(i)				(i)	(3)	(i)	(i)	

x P< 0,10

. P< 0,02

(1) n = 10

(4) n = 4

xx P< 0,05

.. P< 0,01

(2) n = 9

(5) n = 6

... P< 0,001

(3) n = 17

150682

10

TABELL 2 (forts.)

	TRIGLYCERIDER							CHOLESTEROL								
	2	4	6	8	10	16	24	32	4	6	8	10	16	24	32	48
Niko-	-57	-58	-59	-38	+4	+21	+16		-12	-12	-13	-17	-14	-27		
tin-	..	..	...	xx		xx										
syre				(i)	(i)	(i)	(i)				(i)	(i)	(i)	(i)		
Sorb-	-61	-46	-55	-5	+9	-3	-25		-14	-15	-7	-15	-13	-9		
isinat	..	..	...									xx				
				(i)	(i)	(i)	(i)			(4)	(i)	(i)	(i)	(i)		
Nicer-	-41	-56	-63	-30	+9	-3	+5		-2	-7	0	-10	-17	-14		
itol	x	..	...											x		
				(i)	(i)	(i)	(i)				(i)	(i)	(i)	(i)		
GLUN	-52	-65	-72	-75	-65	-67	3	+13	+9	-4	+13	-29	-53	-37	-42	-29
	..	...	...	...	...	..					x	...	...	...	..	
				(i)	(3)	(i)	(i)				(i)	(3)	(i)	(i)		(5)

x $P < 0,10$. $P < 0,02$ (1) $n = 10$ (4) $n = 4$
 xx $P < 0,05$.. $P < 0,01$ (2) $n = 9$ (5) $n = 6$
 ... $P < 0,001$ (3) $n = 17$

TABELL 3

Effekt av oral tilførsel av nikotinsyre, sorbisinat, niceritol og GLUN i doser på 30 mg/kg på basis av nikotinsyre, på plasmanivået av FFA, frie glyceroltriglycerider og kolesterol hos sultet rotte.

Prosent variasjon med hensyn til kontrollene (n = 5)

TID FRA TILFØRSEL (TIMER)																						
Forbindelse	F F A						FRITT GLYCEROL						TRIGLYCERIDER									
	1	2	4	6	1	2	4	6	8	10	12	16	1	2	4	6	8	10	12	16		
NIKOTIN- SYRE	-81 ...	-43 ...	+23 xx (1)	+11 (1)	-72 ...	-27 (1)	+16 (1)	+15 (1)					-49 .	-49 ...	+8 (1)	+17 (1)						
SORBICI- NAT	-56 xx	-14 xx	+13 (1)	-9 (1)	-59 ...	-27 x (1)	+2 (1)	-7 (1)					-42 xx	-16 xx	+6 (1)	-3 (1)						
NICERI- TROL	-87 ...	-18 ...	+9 (1)	+8 (1)	-77 ...	-9 (1)	-4 (1)	+11 (1)					-45 xx	-27 xx	+13 (1)	-6 (1)						
GLUN	-33 x	-67 ...	-3 (1)	-16 (1)	-27 (1)	-63 (1)	-7 (1)	-17 (1)	-25 x	-4 (1)	-5 (1)	+5 (1)	-2 (1)	-45 ..	-44 (1)	-41 xx	-36 xx	-62 xx	-31 xx	+31 (1)		

x $P < 0,10$

xx $P < 0,05$

. $P < 0,02$

.. $P < 0,01$

... $P < 0,001$

(1) n = 10

(2) n = 9

TABELL 4

Plasmanivå av fri nikotinsyre etter tilførsel av nikotinsyre, sorbicinat, niceritrol og GLUN i doser på 100 mg/kg p.o. beregnet på basis av nikotinsyre, hos rotter.
Midlere verdi $\pm$ standard ($n = 4$)

FORBINDELSE	DOSE mg kg ⁻¹	FRI NIKOTINSYRE ETTER TILFØRSEL (timer) $\mu\text{g ml}^{-1}$ (timer)									
		0,5	1	2	4	6	8	12	16		
NIKOTIN- SYRE	100	108,05 $\pm 15,20$	105,59 $\pm 4,05$	98,30 $\pm 12,60$	10,58 $\pm 3,74$	0,76 $\pm 0,16$	0,25 $\pm 0,05$	0,49 $\pm 0,32$	0,12 $\pm 0,04$		
SORBICI- NAT	100	6,69 $\pm 0,55$	2,82 $\pm 0,81$	1,66 $\pm 0,06$	1,31 $\pm 0,06$	0,75 $\pm 0,08$	0,72 $\pm 0,13$	0,72 $\pm 0,29$	0,13 $\pm 0,07$		
NICERI- TROL	100	50,16 $\pm 11,89$	31,79 $\pm 6,82$	21,99 $\pm 3,51$	1,37 $\pm 0,03$	0,63 $\pm 0,11$	0,23 $\pm 0,06$	0,28 $\pm 0,09$	0,30 $\pm 0,13$		
GLUN	100	0,96 $\pm 0,09$	1,25 $\pm 0,06$	1,96 $\pm 0,31$	2,07 $\pm 0,52$	1,57 $\pm 0,17$	1,76 $\pm 0,11$	2,63 $\pm 0,74$	1,35 $\pm 0,25$		

Det fremgår fra tabell 1 at den akutte toksitet for GLUN hos rotter er neglisjerbar og 2 ganger lavere ved oral tilførsel og 20 ganger lavere ved intraperitoneal tilførsell enn det man finner for ren nikotinsyre.

5 Man undersøkte også effekten ved en oral tilførsel av glukosaminpentanikotinat (GLUN) på plasmalivået av frie fettsyrer, fritt glycerol, triglycerider og kolesterol hos sultne rotter, og sammenlignet resultatene med lignende doser for nikotinsyre, sorbicinat (D-glucitol-10 heksanikotinat) og niceritrol (pentaeritritrol-tetranikotinat).

Den frie nikotinsyrens kinetik i plasma ble bedømt etter en oral tilførsel av GLUN, og alltid sammenlignet med lignende dose av ren nikotinsyre, sorbicinat og niceritrol.

15 636 COBS CD(SD)BR hanrotter ble brukt under hele forsøket, og alderen varierte fra 41 til 64 døgn og kroppsvekten fra 180 til 345 gram.

Resultatene er angitt i tabell 2 (effekten på plasmalipidnivå ved doser på 100 mg/kg), 3 (effekten på plasmalipidene ved en dose på 30 mg/kg) og 4 (frie nikotinsyrers kinetik ved en dose på 100 mg/kg).

Fra nevnte tabeller fremgår følgende:

1) FFA

25 Ved en dose på 100 mg/kg får man en maksimal anti-lipolitisk effekt etter ca. 2 timer ved tilførselen av alle de fire forbindelser som ble prøvet. Intensiteten på den maksimale effekt er praktisk talt den samme, men varigheten av effekten er forskjellig fra forbindelse til forbindelse.

30 Effekten av sorbicinatet forsvinner i løpet av 4 timer, mens den man får fra nikotinsyre og niceritrol forsvinner i løpet av 6 timer, mens man for GLUN har aktivitet i 16 timer. En rebinding av FFA induseres av nikotinsyre og niceritrol etter åttende og sjette
35 time henholdsvis, mens man ikke har noen effekt i denne sammenheng av sorbicinat og GLUN.

Ved en dose på 30 mg/kg senker alle fire forbindelsene plasma FFA etter 1 time, men bare GLUN er enda aktiv etter to timer. Bare nikotinsyre gir en rebinding av FFA etter fjerde time.

5 2) Fritt glycerol

Prøveforbindelsenes effekt på det frie glycerol er nesten identisk med det man finner for FFA ved en dose på 100 mg/kg. Den maksimale effekt for alle forbindelser skjer i løpet av den annen time. Effekten av sorbicinat og niceritrol forsvinner i løpet av fire timer, mens den man har for nikotinsyre forsvinner i løpet av seks timer, mens GLUN har aktivitet i opptil seksten timer.

Ved en dose på 30 mg/kg er nikotinsyre, sorbicinat og niceritrol aktive bare i løpet av 1 time, mens GLUN er aktiv i opptil 2 timer.

15 3) Triglycerider

Alle de fire forbindelser ga en reduksjon av triglycerider, men også i dette tilfelle var varigheten av effekten forskjellig for de forskjellige forbindelser.

Ved en dose på 100 mg/kg forsvinner effekten av sorbicinat og niceritrol i løpet av åtte timer, mens den man fikk fra nikotinsyre forsvant etter 10 timer, mens man for GLUN hadde en aktivitet i opptil 20 timer. Med en dose på 30 mg/kg forsvinner effekten i løpet av to timer for sorbicinat og niceritrol, i løpet av 4 timer for nikotinsyre og i løpet av 16 timer for GLUN.

25 4) Cholesterol

Ved en dose på 100 mg/kg ga nikotinsyre en nedsatt cholestelomi både åtte, ti og firogtyve timer etter tilførsel, mens sorbicinat bare ga nedsatt nivå i opptil 10 timer, mens den reduksjon som ble indusert av niceritrol aldri var signifikant ($P = 0,10$ etter 24. time.)

35 GLUN nedsetter kolesterolémy fra 8. til 48. time. Videre synes effekten av sistnevnte forbindelse å være

mere konstant, sett fra et kvantitativt synspunkt med hensyn til utgangsreferansen.

5) Plasmanivå av fri nikotinsyre

Tabell 4 viser at nikotinsyre, sorbicinat og niceritrol gir en topp med hensyn til plasmakonsentrasjon av fri nikotinsyre i løpet av 30 minutter fra tilførselen, mens GLUN gir et høyt nivå av fri nikotinsyre mellom 2. og 12. time etter tilførselen.

Den høyeste konsentrasjon får man av nikotinsyre, den er ca. to ganger høyere enn toppkonsentrasjonen for niceritrol, 15 ganger høyere enn den man finner for sorbicinat og 40 ganger høyere enn det man får for GLUN. 6 timer etter tilførselen var plasmakonsentrasjonen av den frie nikotinsyren ca. 140 ganger mindre enn toppkonsentrasjonen ved tilførsel av nikotinsyre, ca. 80 ganger mindre enn ved tilførsel av niceritrol, ca. 9 ganger mindre enn for sorbicinat, mens man i forbindelse med GLUN fikk en konsentrasjon som lå innenfor platåfasen av nikotinsyrenivået.

For å undersøke mulige aktivitetsforskjeller mellom de to isomerene, dvs alfa og beta, så vel som for glukosamintetranikotinat, gjentok man de farmakologiske prøver som er angitt i tabell 2, og resultatene er vist i tabell 5.

TABELL 5

Effekt av oral tilførsel av formen α og β N-nikotinoyl-glukosamin tetranikotinat og for glukosamin tetranikotinat ved doser på 100 mg/kg i forhold til nikotinsyre, på plasmanivået av FFA, triglycerider, kolesterol og fri nikotinsyre, hos sultne rotter.

TID ETTER TILFØRSEL (timer)																
		Prosent variasjon med hensyn til kontrollen										Fri nikotinsyre /ug ml ⁻¹ (midlere verdier + standard feil)				
		F F A					TRIGLYCERIDER					CHOLESTEROL				
Form	n	2	4	8	2	4	8	4	8	24	2	4	8	24		
α	10	-64 xxx	-13	-7	-56 x	-68 xx	-47 x	-4	-12	-44 xxx	1,18 +0,13	0,68 +0,28	0,66 +0,27	0,26 -0,11		
β	10	-67 xxx	-30 xx	-44 xxx	-53 x	-77 xxx	-69 xxx	-2	-17	-43 xxx	1,58 +0,37	1,29 +0,34	2,28 +0,52	0,11 +0,03		
glukosamin- tetraniko- tinat	5	-70 xxx	-48 xx	-69 xxx	-54 x	-53 xxx	-82 xx	-16	-26	-59 xxx	2,06	0,86	2,56	0,10		

x P < 0,05
 xx P < 0,01
 xxx P < 0,001

De foregående resultater viser at forbindelser ifølge oppfinnelsen har farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper som gjør dem mere interessante enn nikotinsyrer såvel som de derivater av nikotinsyre som
5 hittil har vært kjent, for kontroll av human hyperdislipidemi.

Det har i virkeligheten vist seg at forbindelser ifølge oppfinnelsen ikke gir for tidlige og for høye nivåer av nikotinsyre, noe som er verdiløst med hensyn til hypolipemiserende aktivitet og som kan gi opp-
10 hav til en rekke uønskede sideeffekter (så som forskjellige forstyrrelser i tarmsystemet og enkelte ganger også lever problemer, hyperuricemi, endret toleranseevne med hensyn til glukose, strial fibrillering og andre typer aritmi) og gir et langvarig konstant plasmanivå av fri nikotinsyre,
15 og denne er ikke mye høyere enn de farmakologisk aktive konsentrasjoner.

Med hensyn til terapeutisk anvendelse av foreliggende oppfinnelse, så kan man bruke daglige doser fra 1 til 6 g, og tilførselen kan skje fra 2 til
20 3 ganger pr. døgn.

Farmasøytiske preparater inneholdende forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i form av belagte tabletter, piller og kapsler, som kan inneholde fra 500 til 1000 mg av den aktive forbindelse,
25 sammen med standard farmakologiske fortynningsmidler eller bærestoffer.

Det følgende er et eksempel på en belagt tablett:

150682

18

	GLUN	500 mg
	mikrogranular cellulose	35 mg
	hydroksyetylmetylcellulose	6 mg
	natriumdioktylsulfosuccinat	2 mg
5	karboksymetylstivelse	15 mg
	talkum	8 mg
	magnesiumstearat	4 mg
	laktose	20,6 mg
	titandioksyd	4 mg
10	celluloseacetftalat	4,4 mg
	dietylfталat	1 mg

15

20

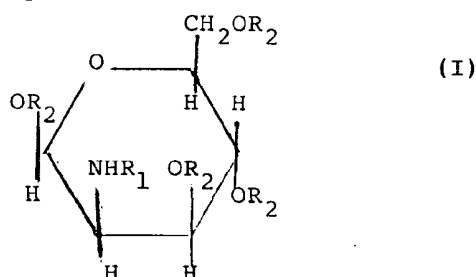
25

30

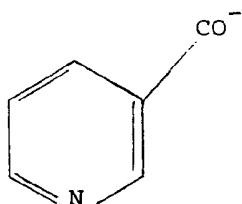
35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive nikotinsyrederivater av glucosamin med formelen



hvor R₁ betyr H eller resten av nikotinsyre,



og R₂ er resten av nikotinsyre, samt salter derav med ikke-toksisk og farmasøytisk akseptable salter, k a r a k t e r i - s e r t v e d a t nikotinoylkloridhydroklorid og glucosaminhydroklorid omsettes i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis pyridin, ved temperaturer mellom 40 og 120°C i et tidsrom fra 1 til 20 timer, idet man fremstiller en reaksjonsblanding av nikotinoylkloridhydroklorid og pyridin, og deretter tilsetter glucosaminhydroklorid, og eventuelt utfører en hydrolyse av en nikotinoylglucosamintetranikotinat ved hjelp av varm syre, f. eks. saltsyre, ved temperaturer på opptil 60°C og i et tidsrom på opptil 4 timer.