

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 124927

Int. Cl. C 07 d 31/28 Kl. 12p-1/01

Patentsøknad nr. 170.525 Inngitt 14.11.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 26.6.1972

Prioritet begjært fra: 16.11.-66 Sverige
nr. 15.717/66

23.3. og 26.4.1967 Storbritannia,
nr. 13.687/67 og 19.174/67

Aktiebolaget Astra,
Södertälje, Sverige.

Oppfinnere: Lars Anders Fritz Carlsson, Författarvägen 27, Bromma,
Åke John Erik Helgestrand, Bäverstigen 32, Enhörna,
Berndt Olof Harald Sjöberg, Kummelvägen 24, Södertälje og
Nils Erik Stjernström, Tåppgatan 9, Södertälje, Sverige.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av en
serumlipidsenkende forbindelse.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av en serumlipidsenkende forbindelse som også har vasodilaterende egenskaper.

I betraktning av at det stadig er mer og mer som tyder på at en for høy serumlipidkonsentrasjon er korrelert med grunnleggende patogene mekanismer og symptomer på flere sykdommer, slik som kar-sykdommer, sukkersyke og hypertyroidisme, er senkning av serumlipid-konsentrasjonen viktig ved behandling av slike sykdommer.

Senkningen av serumlipidkonsentrasjonen kan oppnåes ved inhibering av lipidmobilisering, f.eks. ved nedsettelse av netto frigjøring av lipider til kretsløpet i form av frie fettsyrer fra lagrede triglycider i adiposevev.

124927

Det er nå funnet at forbindelsen med formelen:



og terapeutisk akseptable salter derav, har vasodilaterende egenskaper og er spesielt verdifulle med hensyn til senkning av for høye serum-lipidkonsentrasjoner.

Den kjente usubstituerte analoge 3-pyridinmetanol er, selv om den anvendes som en serumlipidsenkende forbindelse og også som en vasodilator, kjent for å være forbundet med visse ufullkommenheter med hensyn til varighet av aktivitet og virkningsgrad. Det er nå uventet funnet at 5-fluor-substituert 3-pyridinmetanol, er mer kraftig virkende og har lenger aktivitetsvarighet enn den usubstituerte analoge forbindelse.

Med betegnelsen "terapeutisk akseptable salter" menes syre-addisjonssalter som er fysiologisk uskadelige når de administreres i en dose og ved et intervall (dvs. administrasjonsfrekvens) som er effektiv for den angitte terapeutiske anvendelse av forbindelsen saltet er avledet av. Typiske terapeutiske akseptable addisjonssalter av forbindelser av formel I omfatter salter av mineralsyrer, slik som saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre eller svovelsyre, organiske syrer slik som eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, levulinsyre, sitronsyre, fumar-syre, maleinsyre, ravsyre, vinsyre, benzosyre og sulfonsyrer, slik som metansulfonsyre og sulfaminsyre.

Forbindelsene av formel I oppnåes ved reduksjon av en forbindelse med formelen:



eller et salt derav, hvor X er en klorkarbonyl-, alkoksykarbonyl-, tiol-ester ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-S-alkyl}$) eller en cyangruppe, ved hjelp av kjente metoder som anvendes for reduksjon av de usubstituerte analoge forbindelser, f.eks. ved katalytisk hydrogenering og reduksjon ved hjelp av et kompleks metallhydrid, for dannelselse av en forbindelse med formel I, og, i de tilfeller et terapeutisk akseptabelt salt ønskes, omsetning av forbindelsen med formel I med den hensiktsmessige syre.

Ifølge en foretrukket utførelse blir en forbindelse med

formel II, hvor X er en alkoksykarbonylgruppe med høyst 5 karbonatomer, redusert ved hjelp av komplekse metallhydrider, slik som natrium- eller kalium-borhydrid og litiumaluminiumhydrid. I tilfeller hvor kalium- eller natriumborhydrid anvendes som reduksjonsmiddel, kan reaksjonen foretaes i slike oppløsningsmidler som metanol, etanol, vann eller blandinger derav. Når litiumaluminiumhydrid anvendes som reduksjonsmiddel, foretaes reaksjonen fortrinnsvis i inerte oppløsningsmidler slik som dietyleter og tetrahydrofuran.

Forbindelsene som anvendes som utgangsmaterialer kan fremstilles ifølge kjente metoder.

I klinisk praksis vil forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen normalt administreres oralt eller ved injeksjon i form av farmasøytiske preparater omfattende den aktive bestanddel enten som fri base eller som et terapeutisk akseptabelt syreaddisjonssalt, f.eks. i form av hydrokloridet, hydrosulfatet eller lignende, sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer. Generelle eller spesielle angivelser av den nye fremstilte forbindelse er følgelig ment å omfatte både den frie base og syreaddisjonssaltene av den frie base med mindre sammenhengen hvori slike angivelser er benyttet, f.eks. i spesielle eksempler, er uoverensstemmende med den generelle betydning. Bæreren kan være et fast stoff, et halvfast stoff eller et flytende fortynningsmiddel eller en inntagbar kapsel.

Det aktive stoff vil vanligvis utgjøre mellom 0.1 og 95 vektprosent av preparatet, og spesielt mellom 0.5 og 20 vektprosent for preparater for injeksjon og mellom 2 og 50 vektprosent for preparater som er egnet for oral administrasjon.

Oppfinnelsen illustreres ved hjelp av følgende eksempler. Eksempel I. Utgangsforbindelser for fremstilling av pyridinmetanoler.

Etyl-5-fluornikotinat.

5-fluornikotinsyre (43.6 g) ble kokt under tilbakeløp i 4 timer med 550 ml tionylklorid. Overskudd tionylklorid ble deretter inndampet og til det således oppnådde hydroklorid av syrekloridet ble 420 ml absolutt etanol langsamt tilsatt ved romtemperatur. Blandingen, som snart ble homogen, ble kokt under tilbakeløp i 2½ time. Overskudd etanol ble inndampet og den faste resten ble behandlet med overskudd mett natriumbikarbonatopløsning. Den oppnådde blanding ble ekstrahert tre ganger med eter og eteropløsningen tørket over vannfritt natriumsulfat. Inndampning av oppløsningsmidlet og destillasjon av

4
124927

resten i vakuum ga 40.9 g av en nesten fargeløs væske, (kp. 92°-94°C/13 mm Hg. $n_D^{25} = 1.4820$);

Eksempel II. 5-fluor-3-pyridinmetanol.

Til en omrørt oppløsning av etyl 5-fluornikotinat (54.1 g) i 270 ml metanol, ble kaliumborhydrid (53.9 g) tilsatt under avkjøling i løpet av 1 time. Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur og deretter kokt under tilbakesløp i 6 timer. Oppløsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur og det meste av oppløsningsmidlet ble inndampet. Resten ble oppløst i 300 ml vann og deretter ekstrahert i 1 time med fem eterporsjoner hver på 100 ml. Eteroppløsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet inndampet hvilket ga 38 g av en gul olje.

Oljen ble destillert i vakuum og dette ga 29.6 g fargeløst ønsket produkt, kokepunkt 83°-85°C/0.05-0.01 mm Hg. Hydrokloridet smelter (etter gjentatte omkrystalliseringer fra etanol) ved 162°C.

Analysar: Funnet: C 44.19; H 4.59; N 8.70; F 11.42; Cl 21.52 %;

Beregnet for C_6H_7NOFC1 : C 44.05; H 4.32; N 8.56; F 11.61; Cl 21.68 %.

Eksempel III. 5-fluor-3-pyridinmetanol.

Til en omrørt isavkjølt oppløsning av litiumaluminiumhydrid (14.4 g) i 530 ml vannfri eter, ble en forut avkjølt oppløsning av etyl 5-fluornikotinat (54.3 g) i 370 ml vannfri eter tilsatt i løpet av 1.5 timer ved en reaksjonstemperatur på høyst 6°C. Blandingen ble omrørt under avkjøling i 30 minutter og deretter ble 72 ml av en natriumsulfatoppløsning i vann (5 ml/g) langsomt tilsatt under omrøring og avkjøling. Blandingen ble filtrert og det faste materialet vasket med eter. De kombinerte eteroppløsninger ble tørket, filtrert og oppløsningsmidlet inndampet hvilket ga 36.6 g av en rød olje. Denne ble omdannet til hydrokloridet, som etter gjentatte omkrystalliseringer fra etanol smelter ved 162°C. Produktet ble vist å være identisk med det som ble fremstilt ifølge eksempel II.

Eksempel IV. 5-fluor-3-pyridinmetanol.

Utgangsforbindelsen 5-fluor-3-cyanpyridin, smp. 53°-54.5°C, ble fremstilt ved dehydratisering av den kjente forbindelsen 5-fluornikotinamid med fosforpentoksyd.

5-fluor-3-cyanpyridin (1.50 g) ble oppløst i en blanding av 2.5 ml konsentrert saltsyre og 25 ml vann og hydrogenert ved atmosfæretrykk ved romtemperatur over 10 % Pd/C (0.40 g). Etter 8 timer var 535 ml hydrogen forbrukt. Hydrogeneringen ble avbrutt i 3 dager og

124927

deretter ble det foretatt en videre hydrogenering i 1 time over en ytterligere mengde av 10 % Pd/C (0.30 g). En total mengde av 600 ml hydrogen var forbrukt. Katalysatoren ble frafiltrert og vasket med vann. Det kombinerte filtrat og vaskeoppløsningene ble konsentrert til et volum på 25 ml, gjort alkalisk ved tilsetning av fast natriumbikarbonat og ekstrahert fem ganger med 40 ml butylacetat. Ekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet inndampet og dette ga en oljeaktig rest, som ble omdannet til et hydrokloridsalt. Dette produkt, som var fargeløst, veide 1.42 g og hadde et IR-spektrum som var identisk med det som ble oppnådd for produktet ifølge eksempel II.

Eksempel V. 5-fluor-3-pyridinmetanol.

5-fluornikotinsyre (3.00 g) ble kokt under tilbakesløp i 4 timer med 30 ml tionylklorid og overskudd tionylklorid ble inndampet i vakuum. Det således oppnådde 5-fluornikotinsyreklorid ble oppløst i 30 ml diglyme og behandlet under omrøring med natriumborhydrid (2.40 g), først i 15 minutter ved 35°C og deretter i 30 minutter ved 80°C. Blandingen ble hellt på is og forsiktig surgjort med fortynnet vandig saltsyre. Den vandige oppløsning ble vasket med to porsjoner eter og dens volum redusert i vakuum til ca. 50 ml. Den ble deretter gjort alkalisk med vandig ammoniakk og ekstrahert med fem porsjoner kloroform. Kloroformoppløsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet inndampet hvilket ga et oljeaktig produkt som ble omdannet til et hydrokloridsalt. Det tørre salt veide 1.35 g og hadde et IR-spektrum som var identisk med det som ble oppnådd fra produktet fremstilt ifølge eksempel II.

Eksempel VI. 5-fluor-3-pyridinmetanol.

Utgangsforbindelsen S-benzyl 5-fluor-3-pyridinkarbotioat med smeltepunkt 42° - 44°C, ble fremstilt ved omsetning av 5-fluornikotinoylklorid med benzylmerkaptan.

S-benzyl 5-fluorpyridinkarbotioat (1.00 g) ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur med friskt fremstilt Raney-nikkel (W 4, 10 g) i 70 ml etanol. Metallet ble frafiltrert og grundig vasket med etanol. Det kombinerte filtrat og vaskeoppløsninger ble tilsatt et lite overskudd av hydrogenklorid i eter. Inndampning av oppløsningsmidlet i vakuum ga hydrokloridsaltet som ble vasket med eter og lufttørket. Det fargeløse produkt veide 0.43 g og hadde et IR-spektrum som var identisk med det til produktet ifølge eksempel II.

124927

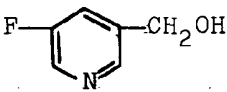
Farmakologiske forsøk.

Forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse ble undersøkt med hensyn til senkning av konsentrasjonen av frie fettsyrer i serum fra hunder ifølge den metode som er beskrevet av Carlson og Liljedahl i Acta Med. Scand. 1963, 173, 787-791, og av Bergström, Carlson og Orö i Acta Physiol. Scand. 1964, 60, 170-180. I denne metode blir forbindelsen undersøkt på en modell i en stress-situasjon hvor man vet at noradrenalin-stimulert lipidmobilisering oppstår. Bedøvede hunder ble gitt kontinuerlige infusjoner av noradrenalin i en konstant mengde. Etter 60 minutters infusjon, ble en oppløsning av testforbindelsen injisert intravenøst. Arterieblod-prøver ble tatt, blodet ble umiddelbart sentrifugert og plasmaet ekstrahert for bestemmelse av frie fettsyrer ifølge Dole, J. Clin. Invest. 1, 1956, 35, 150, som modifisert av Trout et al. J. Lipid Res., 1960, 1, 199. Virkningen av hver forbindelse ble bedømt ut fra den relative senkning a, beregnet i prosent av den totale stigning i konsentrasjon av frie fettsyrer i serumet induert av noradrenalin-infusjonen, og ut fra den totale varighet b (minutter) av mer enn en 50 % senkning av konsentrasjonen av frie fettsyrer i serumet. Forsøksresultatene ved et doseringsnivå på 25 mg/kg er klassifisert ifølge følgende skjema:

a prosent	b minutter	virkning
≥ 80	≥ 100	+ + + +
≥ 80	< 100	+ + +
20 - 79	≥ 100	+ ±
20 - 79	< 100	+
< 20		0

Nikotinsyre ble benyttet som referanse (virkning = + +).
Virkningene for forbindelsen med formel I er gitt i tabell I.

Tabell I

forbindelse	kvantitativ virkning
	+ + + +

Ved et analogt forsøk ble den kvantitative virkning + + oppnådd for 3-pyridinmetanol.

124927

Resorpsjonen av 5-fluor-3-pyridinmetanol i serum fra hunder ble også studert. 200 mg av forbindelsen ble administrert oralt til hunden i form av en tablett eller en kapsel. Mengden av forbindelsen ble analysert som det tilsvarende nikotinsyrederivat (metabolismen for disse syrer er meget hurtig) ved forskjellige tidspunkter ifølge Hughes, D.E. og Williamson, D.H., Biochem. J. 55 (1953), 851. Det ble foretatt en sammenligning med den usubstituerte analoge forbindelse. Den maksimale resorpsjon og varighet (gitt som tid etter administrasjon når serumkonsentrasjonen hadde minket til 25 % av den maksimale konsentrasjon) for forbindelsen med formel I er gitt i tabell II.

Tabell II

Substituent i 3-stilling	Administrert mengde, g	Administra- sjonsmåte	Maksimum resorpsjon γ/ml serum	Varighet, timer
F	0.2	tablett	47.6	3.5
H	0.2	"	32.2	1.7
H	0.2	kapsel	32.2	1.7

5-fluor-3-pyridinmetanol fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har en lav toksisitet. Således er toksisiteten hos mus ved intraperitoneal administrasjon av forbindelsen med formel I, ≥ 2 g/kg kroppsvekt gitt som LD₅₀.

Forbindelsen 5-fluor-3-pyridinmetanol ble også undersøkt med hensyn til dens vasodilaterende egenskaper. Forandringer i den perifere blodstrøm i et bakben hos katt ble målt på følgende måte:

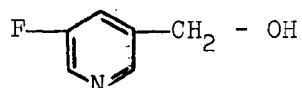
Blodet fra lårarterien ble ført inn i en sløyfe av et polyetylenrør som var satt inn i arterien. Blodstrømmen gjennom sløyfen ble regulert ved hjelp av en målepumpe. Arterietrykket ble målt like etter pumpen. Dette trekk er således avhengig av pumpestrømmen og motstanden foran pumpen. Hvis strømmen holdes konstant vil trykkforandringene således reflektere den perifere motstand.

Intraarterielle injeksjoner av 5-fluor-3-pyridinmetanol (0.1 % oppløsning i isotonisk natriumkloridoppløsning, 1 mg forbindelse/minutt) ga 23 % senkning i vaskulær motstand.

P a t e n t k r a v

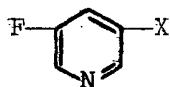
Analogifremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse som inhiberer serumlipidmobilisering og som har formelen:

124927



I

samt terapeutisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at en forbindelse med formelen:



II

hvor X er en klorkarbonyl-, alkoksykarbonyl-, tiolester- ($\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-S-alkyl) eller en cyangruppe, reduseres, hvorefter den således oppnådde forbindelse, om ønsket, omdannes til et terapeutisk akseptabelt salt ved omsetning med den hensiktsmessige syre.

Anførte publikasjoner: -