(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 163919 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1670/83 (51) Int.Cl.5 C 07 D 211/60

(22) Indleveringsdag: 15 apr 1983

(41) Alm. tilgængelig: 16 okt 1983

(44) Fremlagt: 21 apr 1992 ·

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 apr 1982 US 368863

(71) Ansøger: *RESEARCH CORPORATION; 405 Lexington Avenue; New York; New York, US

(72) Opfinder: Andrew *Lasslo; US, Ronald P. *Quintana; US, Marion *Dugdale; US, Randy W. *Johnson; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af blodpladeaggregationsinhiberende nipecotinsyrederivater

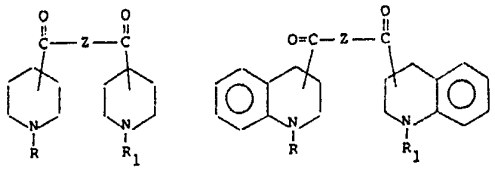
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 732/80
Andre publikationer: Journal of Pharmaceutical Sciences vol 52, 1963, 1186-88
Journal of Pharmaceutical Sciences vol 54, 1965, 785-87

(57) Sammendrag:

1670-83

Forbindelser med formlerne:



Formel I

hvori R og R_1 hver er hydrogen eller alkyl, og Z er en organisk diaminogruppe med formlen R_2N-X-NR_3, hvori X er en hydrocarbylgruppe eller sammen med de to aminonitrogenatomer danner en mættet heterocyklisk ring, og R_2 og R_3 hver er H eller alkyl, eller salte af nævnte forbindelser inklusive kvaternære salte, fremstilles ved, at man katalytisk reducerer den tilsvarende umættede forbindelse eller acylerer en egnet diamin med et udvalgt syrederivat, såsom syrehalogenidet, til opnåelse af diamidet med formel I og eventuelt danner salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer eller kvaternære salte ved omsætning med alkylhalogenider.

Forbindelserne er nyttige som blodpladeaggregationsinhiberende midler.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af visse hidtil ukendte nipecotinsyrederivater, der er nyttige som blodpladeaggregationsinhiberende midler og har den i krav 1 angivne formel I. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Thromboemboliske forstyrrelser har vist sig at være direkte forbundet med blodpladers følsomhed overfor adenosindiphosphat (ADP) samt thrombin-bevirket blodpladeaggregation samt andre adhæsion-frigørelse-aggregation-kædereaktioner. Dyr, der bruger prostetiske apparater, eller hvis blod er udsat for biomateriale under nyredialyse, blodoxygenering, hjertekateterisering etc., er særlig forud disponerede for thromboemboliske forstyrrelser.

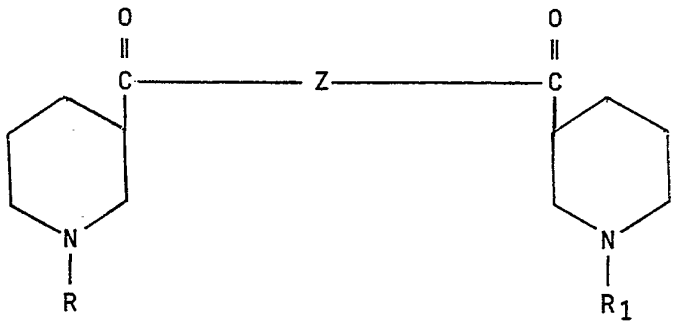
Tilbøjeligheden af dyrs blodplader til aggregation har også vist sig at være direkte knyttet til blodplademembranens stabilitet.

Visse kemiske forbindelser vides at inhibere blodpladeaggregation. Aspirin, sulfinpyrazon og dipyridamol er således kendte blodpladeaggregationsinhiberende midler. Der henvises her til Quintana et al., Thromb. Res., bind 20, side 405-415 (1980); Cucuianu et al., J. Lab. Clin. Med., bind 77, side 958-974 (1971) og Zucker et al., J. Lab. Clin. Med., bind 76, side 66-75 (1970).

To artikler af Quintana et al. (1963, J. Pharm. Sci. 52: 1186-1188, og 1965, J. Phar. Sci. 54: 785-787) omhandler syntetisering af henholdsvis amider af mono- og bis-(carboxypiperidinoalkaner og carbamoylpiperidinforbindelser. N,N-diethylnipecotamid, der omtales som værende syntetiseret på samme måde som af Lasslo et al. (1965, J. Org. Chem. 21: 958), anvendes ifølge artiklen af Quintana et al. (1965) som et udgangsmateriale for flere synteser. De i artiklen af Quintana et al. (1965) omhandlede forbindelser kan være anvendelige til inhibering af cholinesterase, men de viste sig ikke at være effektive som inhibitorer af blodpladeaggregation.

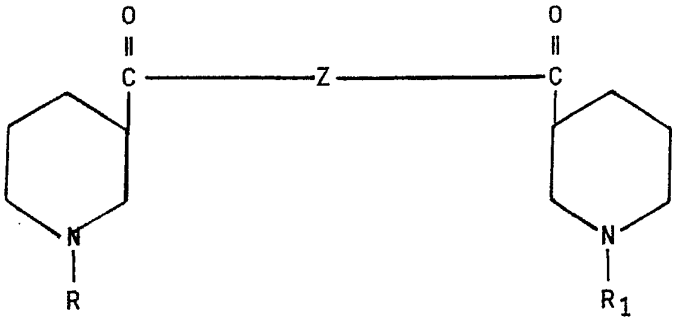
US patentskrift nr. 4.238.488 svarende til beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 732/80 omhandler syntesen af 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylsyrederivater, der kan anvendes til inhibering af blodpladeaggregation, men de i patentskriftet omhandlede forbindelser har en struktur, der er forskellig fra den, der karakteriserer de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser.

Den foreliggende opfindelse bygger på den opdagelse, at forbindelser med den følgende strukturformel udviser blodpladeaggregationsinhiberende virkning ved administration til dyr, der har behov derfor:



hvori R og R_1 hver er hydrogen eller alkyl indeholdende op til 12 carbonatomer, og Z er en organisk diaminogruppe med formlen R_2N-X-NR_3, hvori X er en alkylengruppe indeholdende op til 12 carbonatomer eller sammen med de to aminonitrogenatomer danner en mættet heterocyklisk ring med op til 12 carbonatomer, og R_2 og R_3 hver er H eller en alkylgruppe indeholdende op til 6 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller kvaternære salte med alkylhalogenider af nævnte forbindelser.

De foretrukne forbindelser har formlen



hvor R og R_1 er alkyl indeholdende indtil 12 carbonatomer, og Z er en 1,4-piperazinylgruppe eller en diaminoalkylengruppe, hvori alkylenkæden indeholder indtil 12 carbonatomer.

Forbindelserne bringes fortrinsvis på enhedsdosisform sammen med farmaceutisk acceptable bærere, såsom eksempelvis (1) tabletter: lactose, stivelse 5% - akacie 2% i vand, majsstivelse, calciumstearat; (ii) kapsler: lactose; (iii) parenterale midler: sterilt fast stof eller sammensat vandig opløsning indeholdende antibakterielle, antioxiderende, chelaterende og pufrende midler; (iv) suppositorier: cacaosmør, og de administreres oralt, parenteralt eller rektalt til dyr, der har behov derfor.

Med hensyn til udtrykket "alkyl" er de foretrukne grupper i amidfunktionen de lavere alkylgrupper, d.v.s. alkylgrupper med 1 til 6 carbonatomer.

På tegningen viser

fig. 1 inhibering af ADP-bevirket aggregation af menneskers blodplader, idet inhibering af forbindelsen ifølge eksempel 1 foretages i sammenligning med aspirin, og

fig. 2 inhibering af thrombin-bevirket aggregation af menneskers blodplader, idet inhibering af forbindelsen ifølge eksempel 1 foretages i sammenligning med aspirin og chlorpromazin.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved katalytisk reduktion af de tilsvarende pyridinforbindelser. Der foretrækkes ædelmetalkatalysatorer, såsom palladium på carbon, platin, platinoxid og lignende katalysatorer. Den katalytiske hydrogenering udføres sædvanligvis ved omgivelsernes temperatur under flere atmosfærers tryk af hydrogengas i et tidsrum indtil intet yderligere hydrogen optages, sædvanligvis i indtil ca. 4-5 timer. De som udgangsmateriale benyttede pyridinforbindelser fremstilles ved hjælp af amiddannende omsætning mellem en passende syre og en diamin til dannelse af diamidet, f.eks. ved omsætning af thionylchlorid med nikotinsyre i nærværelse af en organisk base, såsom pyridin, til dannelse af syrechloridet og derpå omsætning af syrechloridet med piperazin til dannelse af den bis-acylerede piperazinforbindelse.

De omhandlede forbindelser fremstilles også ved anvendelse af den til fremstilling af pyridinmellemprodukterne beskrevne amiddannende procedure ved i stedet at anvende de tilsvarende piperidinsyrer i den amiddannende reaktion. F.eks. kan nipecotinsyre omdannes til det tilsvarende acylhalogenid og derpå omsættes med det udvalgte diamid til dannelse af diamidproduktet med formlen I. Diamidprodukterne kan også fremstilles ved en totrinsprocedure, hvor det første trin fører til monoamidet, og det andet trin fører til diamidet.

Den ovenfor omtalte amiddannende reaktion indebærer anvendelse af kendte derivater af de beskrevne syrer, såsom acylhalogenider, anhydrider, blandede anhydrider, lavere alkylestere, carbodiimider, carbonyldiimidazoler og lignende. Reaktionerne udføres i organiske opløsningsmidler, såsom acetonitril, tetrahydrofuran, dioxan, eddikesyre, toluen, benzen, methylenchlorid, ethylenchlorid og sådanne lignende opløsningsmidler. Den amiddannende reaktion vil finde sted ved stuetemperatur eller ved forøget temperatur. Anvendelsen af forøget temperatur er hensigsmæssig, idet den muliggør noget kortere reaktionstider. Temperaturer fra 0°C indtil reaktionssystemets tilbagesvalingstemperatur kan anvendes. Det kan yderligere

være hensigtsmæssigt, at den amiddannende reaktion udføres i nærværelse af en base, såsom tertiære organiske aminer, f.eks. trimethylamin, pyridin, picoliner og lignende, især når hydrogenhalogenid dannes ved den amiddannende reaktion, f.eks. acylhalogenid og aminoforbindelse. Ved de reaktioner, hvor hydrogenhalogenid dannes, kan selvsagt enhver af de almindeligt benyttede hydrogenhalogenidacceptorer også anvendes.

Fremgangsmåderne illustreres nedenfor.

Acyleringsprocedure.

Thionylchlorid (71,4 g, 0,600 mol) blev dråbevis sat til en kold omrørt blanding af 0,600 mol af den valgte syre, 94,9 g (1,20 mol) pyridin og 196 ml toluen. Efter at reaktionsblandingen gradvis var blevet opvarmet til 90°C og holdt ved denne temperatur i 1-2 timer, blev 0,300 mol af den valgte diamin, opløst i 120 ml varm toluen, gradvis indført i reaktionsblandingen fra en tildrypningstragt, hvori opløsningen blev holdt varm ved gennemledning af damp eller varmt vand gennem tragtens kappe. Den omrørte blanding blev holdt ved 90°C i yderligere 1-2 timer, hvorefter den blev udhældt i 500 ml isvand, og pH-værdien indstillet til 9,0 med natriumcarbonat. Den resulterende suspension blev ekstraheret med ialt 950 ml chloroform, og chloroformekstrakten tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, tørringsmidlet blev fjernet, den frafiltrerede opløsning blev affarvet ved kogning med trækul, og trækullet fjernedes ved filtrering gennem "Celite". Filtratet blev reduceret i sit volumen med henblik på opnåelse af produktet.

N-alkyleringsprocedure

Udgangsaminoforbindelsen, hvori R og R_1 begge er hydrogen, (0,034 mol) blev opløst i 459 ml 95% ethanol og 292 ml vand, hvorpå alkyljodid (0,680 mol) blev tilsat, og blandingen omrørtes i 5 min. Natriumcarbonat (31,5 g, 0,297 mol) blev derpå indført, og reaktionsbeholderens indhold blev opvarmet til

42-45°C i 8 timer. Reaktionsblandingen inddampedes i vakuum til fjernelse af overskud af methyljodid, ethanol og det meste af vandet, og produktet opnåedes ved ekstraktion med chloroform eller ethanol.

Katalytisk hydrogeneringsprocedure

Den som udgangsmateriale benyttede pyridinforbindelse (0,018 mol) opløstes i en blanding af 125 ml absolut ethanol og 125 ml vand og underkastedes hydrogenering (ved maksimale tryk på 3,1-3,5 kp/cm² og ved omgivelsernes temperatur) i nærværelse af 1,0 g platinoxid (Adam's katalysator). Efter ophørt hydrogenoptagelse blev katalysatoren fjernet ved hjælp af filtrering, og opløsningsmidlet fjernedes ved destillation under formindsket tryk.

De fysiske egenskaber samt analyser af forbindelserne fremstillet i overensstemmelse med ovenstående procedurer er anført i tabel I.

Tre grundlæggende procedurer har været anvendt til den i eksemplerne benyttede syntese, nemlig den ovenfor beskrevne acyleringsprocedure, N-alkyleringsprocedure og katalytiske hydrogeneringsprocedure. Den benyttede procedure, der er anvendt i de enkelte eksempler, er som følger:

Eksempel 1 - Forbindelsen fremstilles ved hjælp af katalytisk hydrogenering af den tilsvarende pyridin. Den tilsvarende pyridin blev fremstillet ved N-alkylering af N,N-bis(nicotinoyl)piperazin med decyljodid.

Eksempel 2 - Forbindelsen blev fremstillet ved N-alkylering af 1,2-bis(N-nicotinoyl-N-methyl-amino)ethan med decyljodid efterfulgt af katalytisk hydrogenering af nicotinylringen til dannelse af den tilsvarende mættede nipecotylring.

Eksempel 3 - Forbindelsen blev fremstillet ved N-alkylering af 1,2-bis(N-nicotinyl-N-methyl-amino)ethan med hexyljodid

efterfulgt af katalytisk hydrogenering af nicotinylringen.

Eksempel 4 - Forbindelsen blev fremstillet ved N-alkylering af 1,6-bis(N-nicotinyl-N-methylamino)-hexan med decyljodid efterfulgt af katalytisk hydrogenering af nicotinylringen.

Eksempel 5 - Forbindelsen blev fremstillet ved N-alkylering af 1,6-bis(N-nicotinyl-N-butylamino)-hexan med decyljodid efterfulgt af katalytisk hydrogenering af nicotinylringen.

Eksempel 6 - Forbindelsen blev fremstillet ved N-alkylering af 1,6-bis(N-nicotinyl-N-butylamino)-hexan med hexyljodid efterfulgt af katalytisk hydrogenering af nicotinylringen.

TABEL 1.

Eksempel	Forbindelse	Smeltepunkt °C eller (kogepunkt °C) eller $[n_D^{25}]$	ANALYSER									
			C,%		H,%		N,%		Br,%		I,%	
			Beregnet	Fundet	Beregnet	Fundet	Beregnet	Fundet	Beregnet	Fundet	Beregnet	Fundet
1.	N,N'-Bis(1-decylnipecotoyl)piperazindihydrojodid	279,o-28o,o	51,18	5o,97	8,35	8,26	6,63	6,73	-	-	3o,o4	3o,16
2.	1,2-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-methylamino]ethandihydrojodid	98,o-99,o	51,o6	51,18	8,57	8,62	6,61	6,83	-	-	29,97	29,91
3.	1,2-Bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-methylamino]ethandihydrojodid	125,o-126,o	45,78	45,73	7,68	7,67	7,63	7,68	-	-	34,55	34,59
4.	1,6-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-methylamino]hexandihydrojodid	63,o-64,5	53,21	52,99	8,93	8,89	6,21	6,26	-	-	28.11	27,95
5.	1,6-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-butylamino]-hexandihydrojodid	61,o-62,o	55,97	55,95	9,39	9,26	5,68	5,77	-	-	25,71	25,73
6.	1,6-Bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-butylamino]-hexandihydrojodid	72,o-73,o	52,17	52,15	8,56	8,76	6,4o	6,35	-	-	29,o1	28,73

DK 163919 B

I de følgende eksempler illustreres bestemmelsen af den blodpladeaggregationsinhiberende virkning af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen.

Adenosindiphosphat (ADP), der blev benyttet til at fremkalde blodpladeaggregation, blev benyttet i form af natriumsaltet. En 10 mmol stamopløsning blev fremstillet umiddelbart før hver anvendelse i modificeret Tyrode's puffer, og arbejdsfortyndinger blev fremstillet med modificeret Tyrode's puffer umiddelbart før anvendelse. Pufferen indeholdt NaCl (137,00 mmol), KCl (2,70 mmol), $NaHCO_3$ (11,90 mmol), NaH_2PO_4,H_2O (0,36 mmol) og glucose (5,6 mmol) i redestilleret vand. Indstilling til pH 7,4 blev foretaget ved tilsætning af 1N HCl. En opløsning af højrenset humant α-thrombin (10,624 enheder/ml) blev opbevaret ved -70°C i 10 µ liter aliquot mængder. Sidstnævnte blev fortyndet med modificeret Tyrode's puffer til en koncentration på 10,0 enheder/ml umiddelbart før anvendelse.

Venøst blod til de nedenfor anførte eksempler blev i plastsprøjter opsamlet fra sunde mandlige frivillige (i alderen 21-30 år), der havde fastet natten over og havde afstået fra indtagelse af medikamenter, alkohol, tobak og koffein i et tidsrum på mindst én uge før aftapningerne. Til forsøg, der benytter ADP som det aggregationsfremkaldende middel, blev blodet overført til siliconiserede centrifugerør indeholdende 3,2% natriumcitrat (blod/citratforhold 8:1), medens 3,8% natriumcitrat (blod/citratforhold 9:1) blev benyttet til thrombinfremkaldte aggregationer. Den citratholdige helblod blev centrifugeret ved 120 x g i 15 min. ved 23°C, hvilket resulterede i et blodpladerigt plasma (PRP), medens blodpladetyndt plasma (PPP) blev opnået ved centrifugering af citratholdigt helblod ved 1100 x g i nogle minutter ved 23°C. Blodpladeoptællingen i PRP blev fastslået, og der indstilledes til en slutoptælling på 300.000 blodplader pr. mm^3 ved fortynding med autologt PPP. (Lejlighedsvis resulterede blod

fra en given donor i PRP med en optælling, der var lavere end det forventede tal; dette tal var imidlertid sædvanligvis større end 285.000 og aldrig mindre end 250.000 blodplader pr. mm^3). Det således opnåede plasma blev i 1,2 ml aliquot mængder overført til siliconiserede glasrør ved hjælp af en siliconiseret Pasteurpipette. For at holde plasmaets pH-værdi i det behørige interval, blev luft i rørene forsigtigt (1 min.) fjernet med en blanding af 5% CO_2 og 95% luft (v/v), og rørene blev lukket med "Parafilm" i overensstemmelse med metoden ifølge Han et al., Br. J. Haematol., bind 26, side 373-389 (1974). Plasmaet blev holdt ved 37°C i et vandbad indtil anvendelsen til aggregationsforsøgene.

Forsøg med blodpladeaggregation blev udført i det mindste in duplo under anvendelse af plasma hidrørende fra forskellige donorer, idet der blev benyttet en metode udviklet af Quintana et al. (Quintana et al., Thromb. Res., bind 22, side 665-680 (1981); Quintana et al., Thromb. Res., bind 20, side 405-415 (1980) (se Born, Nature, bind 194, side 927-929 (1962) og Mustard et al., J. Lab. Clin. Med., bind 64, side 548-559 (1964).

Til at begynde med blev ved hvert forsøg 0,45 ml aliquot mængder af PRP anbragt i siliconiserede cuvetter og omrørt (1100 omdrejninger pr. min) i aggregometeret ved 37°C med henblik på at sikre fravær af spontan aggregation. Passende ADP-opløsninger (50 µ liter) blev derpå indsprøjtet under anvendelse af en Hamilton mikroliter-sprøjte til bestemmelse af den minimale koncentration, der fremkalder maksimal tofaset aggregation. Denne koncentration lå i intervallet fra 2 µ M til 8 µ M (se Quintana et al., Thromb. Res., bind 22, side 665-680 (1981); Quintana et al., Thromb. Res., bind 20, side 405-415 (1980). I hvert tilfælde blev den således bestemte koncentration af ADP benyttet til fremkaldelse af aggregation hele vejen gennem hvert af de specifikke sæt af aggregometriske bedømmelser. Ved alle forsøg med thrombin-

fremkaldt aggregation blev samme stimulus benyttet. Denne bestod af indsprøjtning af 50 µ liter af opløsningen indeholdende 10,0 enheder α-thrombin/ml (hvilket giver en slutkoncentration på 1,0 enhed α-thrombin/ml PRP).

0,5 µ liter af en opløsning af den til bedømmelse bestemte forbindelse i redestilleret 95% ethanol blev indsprøjtet i en omrørt (1100 omdrejninger pr. min.) 0,45 ml aliquot mængde plasma i en siliconiseret cuvette i aggregometer-rummet (37°C). Efter 15 sekunder overførtes cuvetten til en inkubator (også ved 37°C), og indholdet blev holdt ved denne temperatur uden omrøring indtil 2 min. efter indsprøjtning. Cuvetten blev derpå ført tilbage til aggregometerrummet, idet en grundlinie blev registreret i 2 min. til påvisning af enhver spontan aggregation. Nøjagtig 4 min. efter indsprøjtning af den til bedømmelse bestemte opløsning blev 50 µ liter af den pågældende ADP- eller thrombinopløsning indsprøjtet og aggregation registreret. Bedømmelsesmaterialer blev normalt undersøgt ved én eller flere af følgende slutkoncentrationer: 500 µM, 100 µM, 50 µM og 10 µM. Kontrolforsøg (f.eks. ethanol i en slutkoncentration på 0,095% v/v) blev foretaget parallelt med forsøgene, hvortil de respektive bedømmelsesmaterialer blev benyttet, og de blev påbegyndt enten 1 min. før eller 1 min. efter begyndelsen af forsøg, ved hvilke forsøgsforbindelserne blev benyttet. Dette gjorde det muligt at foretage indsprøjtninger nøjagtigt på de specificerede tidspunkter. Normalt blev 2 sæt aggregationer udført (70/71 og 80/81 min. efter venepunktur). Bedømmelses- og kontrolaggregationer blev undersøgt i skiftevise (Y_1 eller Y_2) kanaler i tokanalaggregometeret med henblik påvisning af eventuelle virkninger som følge af en bestemt kanals fejlfunktion.

pH-værdien i en prøve af det til aggregometriske undersøgelser benyttede plasma blev rutinemæssigt målt ved 37°C efter indsprøjtningen af aggregation - stimulus 70/71 min. efter venepunktur. Også pH-værdien i en anden plasmaprøve, der blev

holdt ved 37°C under en blanding af 5% CO_2 og 95% luft, blev bestemt ved afslutningen af 80/81 minutters aggregationsparret (f.eks. 90 minutter fra venepunktur). Aflæsningerne lå i intervallet fra 7,5 til 7,7 i begge tilfælde. Plasmaets pH-værdi blev ikke påvirket mærkbart ved tilsætningen af repræsentative bedømmelsesmaterialer i koncentrationer, der blev benyttet ved denne undersøgelse.

Til bedømmelse af aggregometriske spor blev primær opmærksomhed rettet mod aggregationens intensitet, d.v.s. den maksimale procentiske ændring af lysgennemgangen, idet særlig opmærksomhed blev rettet mod enhver ophævelse eller formindskelse af de sekundære og endog af de primære aggregationsbølger. Blodpladeaggregationsinhiberende evne blev udtrykt som den procentiske reduktion af maksimal aggregationsintensitet forårsaget af bedømmelsesforbindelsen, regnet i forhold til den maksimale aggregationsintensitet, der blev godtgjort ved det tilsvarende kontrolforsøg. Ved forsøg med ADP-fremkaldt aggregation blev som tidligere iagttaget den sekundære aggregation normalt ophævet ved hjælp af inhiberende reaktioner i et omfang på ca. 30% eller mere. Virkninger på den primære aggregationsbølge viste sig normalt i inhiberinger på 40% eller kraftigere. (Se Roper et al., Am. J. Clin. Pathol., bind 71, side 263-268 (1979); Mills et al., Life Sci., bind 14, side 659-672 (1974); Newhouse og Clark, i Triplett (Ed.), Platelet Function: Laboratory Evaluation and Clinical Application, Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1978, side 109-121).

Relationen mellem de omhandlede forbindelsers molekylære konstitution og deres inhiberende virkninger på blodpladeaggregation (se Quintana et al., Thromb. Res., bind 22, side 665-680 (1981); Quintana et al., Thromb. Res., bind 24, side 379-395 (1981); Quintana et al., Chem. Biol. Interactions, bind 38, side 135-144 (1982); Quintana et al., Biophys., J., bind 37, side 130-133 (1982)) er opført i tabel 2. Under be-

tingelser, der i det væsentlige kan sidestilles med de i Thromb. Res., bind 22, side 665-680 (1981) omtalte, er forbindelserne ifølge opfindelsen i stand til at inhibere thrombinfremkaldt aggregation uden at eliminere thrombinbevirket klumpedannelse eller størkning.

TABEL 2.

Relationer mellem kemisk konstitution og inhibering af blodpladeaggregation i humant blod

Eksempel	Forbindelse	% inhibering af aggregation ved angivne koncentrationer af bedømmelsesforbindelser. ADP-bevirket aggregation	Thrombin-bevirket aggregation
1.	N,N'-Bis(1-decylnipecotoyl)-piperazindihydrojodid	93,8% ved 5o µM 48,3% ved 1o µM	88,2% ved 5ò µM
2.	1,2-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-methylamino]ethandihydrojodid	82,6% ved 5o µM	*
3.	1,2-Bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-methylamino]ethandihydrojodid	71,6% ved 5o µM	*
4.	1,6-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-methylamino]hexandihydrojodid	85,6% ved 5o µM	88,3% ved 5o µM
5.	1,6-Bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-butylamino]hexandihydrojodid	38,6% ved 5o µM	*
6.	1,6-Bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-butylamino]hexandihydrojodid	72,4% ved 5o µM	*

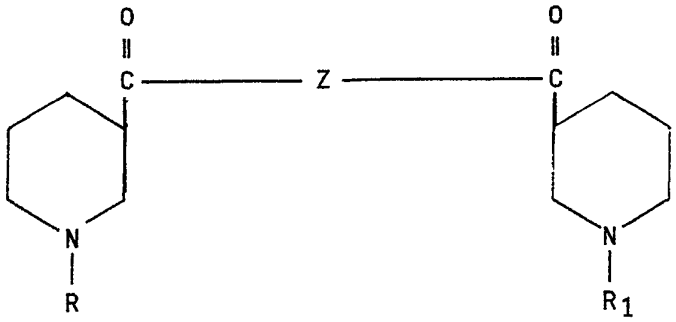
* ikke bestemt

Forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan sammen med passende farmaceutisk acceptable bærere bringes til at indgå i en enhedsdosisform indeholdende fra ca. 28 til ca. 286 ml aktiv bestanddel. Følgelig vil oralt administrerede doser i intervallet fra ca. 0,38 til ca. 3,8 mg/kg legemsvægt per voksent dyr hver 6. time være tilstrækkelige til at inhibere blodpladeaggregation. Til dyreunger eller unge dyr vil doser i intervallet fra ca. 0,08 til ca. 0,76 mg/kg være tilstrækkelige. Parenteral administration bør selvsagt formindske de nævnte mængder, og rektal administration vil også kunne kræve en modifikation af doseringen.

P a t e n t k r a v.

---

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af nipecotinsyrederivater med den almene formel



hvori R og R_1 hver er hydrogen eller alkyl indeholdende op til 12 carbonatomer, og Z er en organisk diaminogruppe med formlen R_2N-X-NR_3, hvori X er en alkylengruppe indeholdende op til 12 carbonatomer eller sammen med de to aminonitrogenatomer danner en mættet heterocyklisk ring med op til 12 carbonatomer, og R_2 og R_3 hver er H eller en alkylgruppe indeholdende op til 6 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller kvaternære salte med alkylhalogenider af nævnte forbindelser, k e n d e t e g n e t ved, at man a) katalytisk reducerer den tilsvarende pyridinforbindelse eller b) acylerer en diamin med formlen H-Z-H med et syrehalogenidderivat af nipecotinsyre

til opnåelse af diamidet med formlen I og eventuelt danner salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer eller kvaternære salte ved omsætning med alkylhalogenider.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z er en piperazingruppe.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z er en diamin-alkylenkæde med indtil 12 carbonatomer.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er N,N'-bis(1-decylnipecotoyl)-piperazin.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 1,2-bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-methylamino]-ethan.

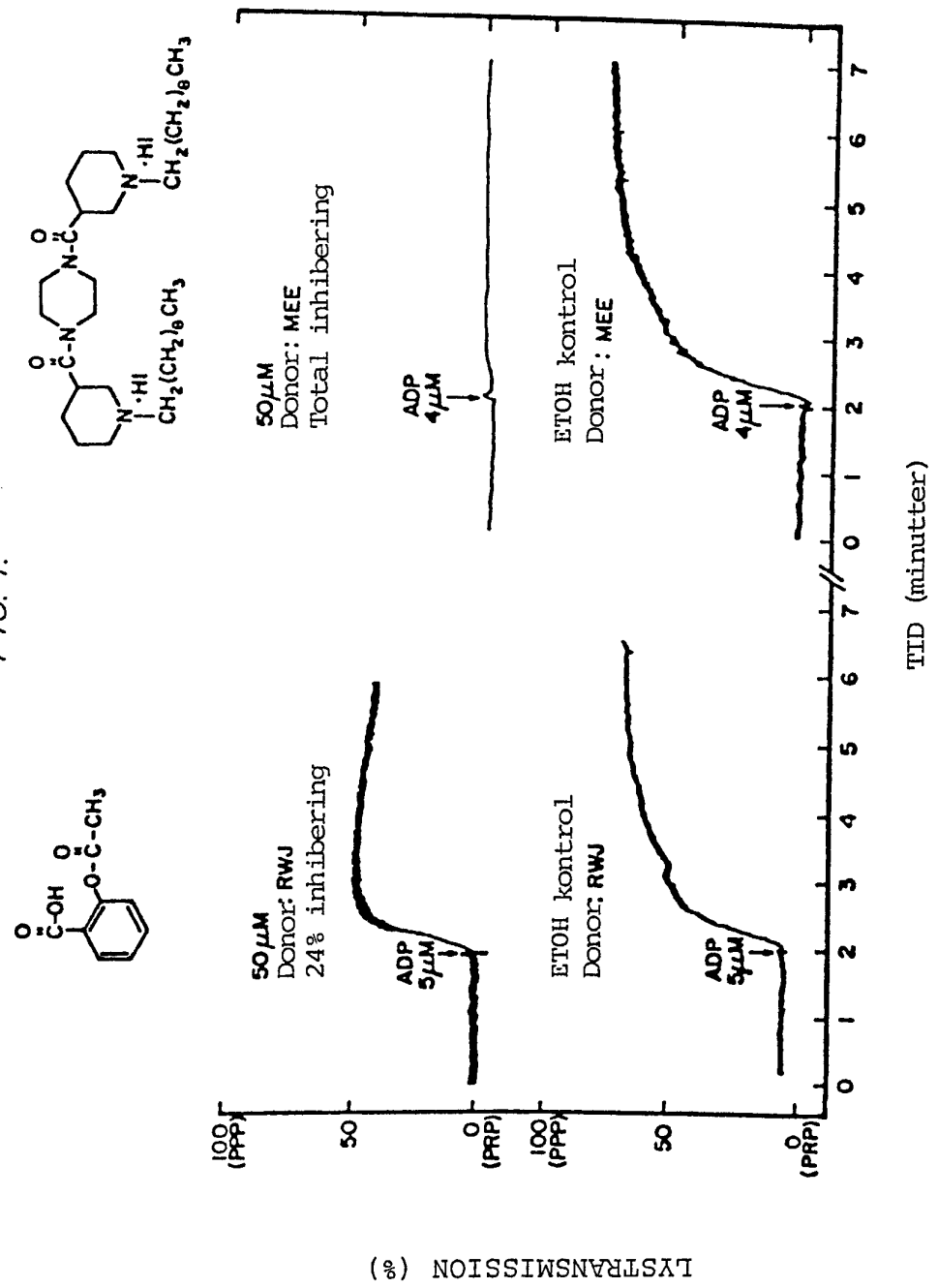
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 1,2-bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-methylamino]-ethan.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 1,6-bis[N-(1-decylnipecotyol)-N-methylamino]-hexan.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 1,6-bis[N-(1-decylnipecotoyl)-N-butylamino]-hexan.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 1,6-bis[N-(1-hexylnipecotoyl)-N-butylamino]-hexan.

FIG. 1.


50µM
Donor: MEE
Total inhibering
ADP
4µM
ETOH kontrol
Donor: MEE
ADP
4µM
50µM
Donor: RWJ
24% inhibering
ADP
5µM
ETOH kontrol
Donor: RWJ
ADP
5µM
100
(PPP)
50
0
(PRP)
0 1 2 3 4 5 6 7
TID (minutter)
LYSTRANSMISSION (%)