

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149807 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4937/80

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 213/82

(22) Indleveringsdag: 19 nov 1980

(41) Alm. tilgængelig: 23 maj 1981

(44) Fremlagt: 06 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 22 nov 1979 JP 150674/79

(71) Ansøger: *CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA; Tokyo, JP.

(72) Opfinder: Takashi *Mori; JP, Sakae *Takaku; JP, Fumiaki *Matsuura; JP, Yasushi *Murakami; JP, Yukifumi *Noda; JP, Tamotsu *Yamazaki; JP, Tomohiro *Nelchi; JP, Hiroshi *Nakakimura; JP, Shigeyuki *Kataoka; JP, Takashi *Matsuno; JP, Shun-ichi *Hata; JP, Shigeru *Takanashi; JP.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2-bis-(nicotinamido)-propan**

(57) Sammendrag:

4937-80

1,2-Bis(nicotinamido)propan eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf fremstilles ved omsætning mellem nicotinsyre eller et reaktivt derivat heraf ved carbonylgruppen og 1,2-diaminopropan. Forbindelsen forhindrer eller spasmolyserer cerebrale vasospasmer, forhindrer cerebral apopleksi og nedsætter blodets lipoperoxidniveau.

DK 149807 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2-bis(nicotinamido)propan eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter nicotinsyre eller et reaktivt derivat deraf
5 med 1,2-diaminopropan.

Der sker stadig mange dødsfald på grund af karsygdomme såsom arteriosclerosis, thrombosis og lignende, og udvindingen af et lægemiddel med forbedret virkning mod disse sygdomme er derfor ønskelig.

På den anden side har den kendsgerning, at cerebrale blodkar hos en patient med hjerneblødning viser spasmer flere dage eller flere uger efter blødningen, tiltrukket sig opmærksomhed i flere år inden for hjerne- og neurokirurgien. Sådanne kramper i cerebrale blodkar forårsager ofte alvorlig hjerneskade.
10

Den eksakte årsag til cerebrale vasospasmer er endnu ikke klarlagt. Det antages imidlertid, at de udløses gennem virkningen af en vis bestanddel i arterieblod eller en denatureringsforbindelse deraf dannet ved blodets blanding med cerebrospinalvæske
15 efter hjerneskade forårsaget af trafikulykker, subarachnoidal blødning eller lignende. Der er i hvert fald endnu ikke fundet noget effektivt middel til forebyggelse, behandling eller spasmolyse af symptomet og udvikling af et effektivt middel er derfor stadig
20 ønskelig.

Med det formål at finde et sådant effektivt middel til forhindring af cerebrale vasospasmer, syntetiserede og undersøgte opfinderne forskellige forbindelser og konstaterede til slut, at blandt mange analoge nicotinamidderivater viste 1,2-bis(nicotinamido)propan særligt gode farmakologiske virkninger. Efter yderligere undersøgelser af forbindelsen blev opfindelsen endeligt udviklet.
30

1,2-Bis(nicotinamido)propan kan f.eks. fremstilles ved at kondensere nicotinsyre eller dennes reaktive derivat ved carboxylgruppen med 1,2-diaminopropan under sådanne betingelser som sædvanligvis benyttes ved en typisk syreamiddannelsesreaktion. De reaktive derivater af nicotinsyre omfatter syre-
35

halogenider såsom syrechlorid; syreanhydrid; blandede syreanhydrider såsom anhydriderne med kulsyre, svovlsyre eller phosphorsyre; og estere såsom lavere alkylestere.

- 5 I den følgende beskrivelse vil nicotinsyre og dens reaktive derivater kort blive betegnet nicotinsyreforbindelse.

Omsætningen udføres sædvanligvis i et indifferent opløsningsmiddel såsom pyridin, tetrahydrofuran,
10 dioxan. Når det reaktive derivat er en lavere alkylester udføres reaktionen imidlertid fortrinsvis uden opløsningsmiddel.

Når der benyttes syrechlorid som det reaktive derivat, udføres reaktionen på den anden side for-
15 trinsvis i nærværelse af en basisk reaktionsaccelerator såsom triethylamin.

Selv om reaktionstemperaturen ikke er kritisk, ligger den sædvanligvis i området fra -10 til 150°C , fortrinsvis i området fra -5 til 10°C . Hvis det reaktive
20 derivat er en lavere alkylester, udføres reaktionen undtagelsesvis fortrinsvis ved en forholdsvis høj temperatur såsom 100 til 130°C .

For opnåelse af produktet i godt udbytte benyttes et overskud af nicotinsyreforbindelsen. Fortrinsvis
25 er den molære mængde af denne reaktant $2,3$ til 5 gange mængden af diaminen, der er den anden reaktant.

Den således syntetiserede $1,2$ -bis(nicotinamido)-propan kan forhindre eller spasmolysere vasospasmer fremkaldt af forskellige årsager. Selv en lille dosis
30 af forbindelsen kan endvidere forhindre dødsfald på grund af cerebral apopleksi, der er fremkaldt eksperimentelt ved indgift af arachidonsyre, og kan sænke lipoperoxidniveauet i blod.

På den anden side har forbindelsen en ønskelig
35 fysiologisk virkning på prostaglandindannelsessystemet in vivo, idet den forøger dannelsesforholdet mellem prostaglandin I_2 og thromboxan A_2 (I_2/A_2).

Forbindelsen har lav toxicitet, idet dens akutte

toxicitet er over 1000 mg/kg ved standardprøven for akut toxicitet under anvendelse af mus.

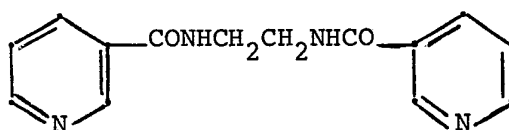
Den omhandlede forbindelse oparbejdes med sædvanlig farmaceutisk teknik til en ønsket form såsom
 5 en tablet, granuler, pulver, kapsler til oral administrering eller injektionsopløsning til parenteral administrering.

Eksempler på farmaceutiske bærere, der foretrækkes til formulering af et præparat til oral administrering, er lactose, stivelse, dextrin, saccharose, krystallinsk cellulose, kaolin, calciumcarbonat, tal-
 10 kum, magnesiumstearat og lignende. Til fremstilling af et præparat, der skal injiceres, foretrækkes destilleret vand og en vandig opløsning af natriumchlorid,
 15 kaliumchlorid eller andet egnet salt.

Den anvendte dosis af et farmaceutisk præparat indeholdende den omhandlede forbindelse andrager sædvanligvis fra 0,1 til 2000 mg/dag, fortrinsvis fra
 5 til 500 mg/dag.

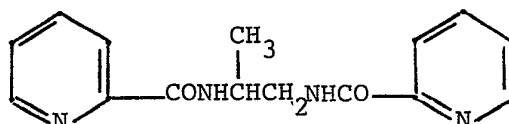
20 De farmakologiske virkninger af den omhandlede forbindelse fremgår af resultaterne af følgende eksperimenter. Ved eksperimenterne undersøgtes også for sammenligning forbindelser med nedenstående formler I, II og III.

25 Forbindelse I



30

Forbindelse II



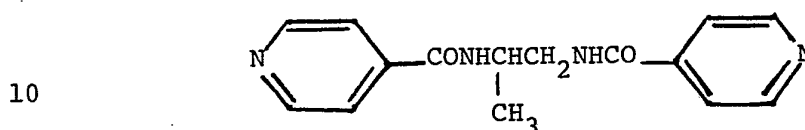
35

Disse to forbindelser, hvis struktur ligger meget nær strukturen af foreliggende forbindelse, er omtalt i Chemical Abstract henholdsvis bind 59 7476f

og bind 67 7591k.

Der er imidlertid ikke for nogen af forbindelserne rapporteret medicinsk anvendelighed, og ifølge nedenstående eksperimenter har de heller ikke nogen nyttig
5 og signifikant farmakologisk virkning.

Ligeledes viser nedenstående forbindelse III



der blev syntetiseret af opfinderne, og hvis kemiske struktur ligger meget nær strukturen af den her omhandlede forbindelse, en yderst ringe farmakologisk virkning.

15 Eksperiment 1

Hanrotter af Sprague Dawley-stammen, der vejede 200-250 g, fik oralt indgivet hver af de nedenfor opførte forbindelser, og 30 minutter efter administreringen injiceredes arachidonsyre under anæstesi sammen
20 med blodinfusion i venstre carotis-arterie i en dosis på 20 mg/kg. En time efter injektionen taltes de døde rotter. Resultaterne er vist i nedenstående tabel.

	Prøveforbindelse	Dosis (mg/kg)	Antal rotter døde/undersøgte
25	Kontrol	-	6/6
	Forbindelse ifølge opfindelsen	200	0/5
	Forbindelse ifølge opfindelsen	100	0/5
30	Forbindelse I	200	3/5
	Forbindelse II	200	1/5
	Forbindelse II	100	4/5
	Forbindelse III	200	3/5

Eksperiment 2

En opløsning af prøveforbindelsen (10 μ l) blev sat til 1 ml af en blanding indeholdende 0,9 mg mikrosomer fra svineaorta og 9×10^8 blodplader fra rotte, og man lod blandingen henstå i 3 minutter ved 23°C. Derpå sættes 10 μ l [1-C^{14}]-arachidonsyre (80 nM, 4,8 Ci/mol) i vandig 0,1 M natriumbicarbonatopløsning til blandingen til initiering af reaktionen ved 23°C i 3 minutter, hvorpå reaktionen blev afbrudt ved tilsætning af 50 μ l vandig 0,5 M citronsyreopløsning, og blandingen blev ekstraheret med 8 ml ethylacetat. Det organiske lag blev vundet og koncentreret til tørhed under formindsket tryk. Remanensen blev opløst i 100 μ l ethylacetat og underkastet tyndtlagschromatografi under anvendelse af en silicagelglasplade og isooctan/ethylacetat/eddikesyre/vand (5:11:2:10, øvre fase) som udviklingsopløsningsmiddel.

Efter udviklingen blev pladen scannet for radioaktivitet, og områder der svarede til radioaktive bånd for thromboxan B_2 (TXB $_2$) og 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) blev skrabet til udvinding af silicagelen og talt med en væske-scintillationstæller. Omdannelserne af den anvendte arachidonsyre til TXB $_2$ eller 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ blev beregnet, og mængderne af TXB $_2$ og af 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ blev bestemt.

Under de ovenfor beskrevne betingelser viste det sig, at alt TXA $_2$ og PGI $_2$ var omdannet til henholdsvis TXB $_2$ og 6-keto-PGF $_{1\alpha}$. Det kan således antages, at mængderne af TXB $_2$ og 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ svarer til mængderne af TXA $_2$ og PGI $_2$ dannet i reaktionssystemet.

Forholdet mellem PGI $_2$ og TXA $_2$ for hver af prøveforbindelserne er vist i nedenstående tabel. Den endelige koncentration af prøveforbindelsen blev ved alle forsøg indstillet på 5×10^{-4} M.

Prøveforbindelse	I_2/A_2
Kontrol	0,27
Forbindelse ifølge opfindelsen	1,40
Forbindelse I	0,87
5 Forbindelse II	0,54
Forbindelse III	0,88

Eksperiment 3

En siameserkat, der vejede 2 til 2,5 kg, blev anæstetiseret, og dens hoved blev immobiliseret med et
 10 stereotaxi-apparat ved fastgøring af katten på ryggen. Halsen blev skåret op, og kattens luftrør, spiserør og kranium blev fjernet til blottæggelse af de cerebrale basilar-arterier. 1 ml arterieblod, der i forvejen var taget fra den samme kat og som havde henstået 1 uge
 15 ved 37°C, blev hældt på basilar-arterierne. 10 Minutter efter overhældningen blev blodet fjernet ved sugning, og 1 ml af en vandig opløsning (pH 7,5 til 8,0) indeholdende 0,5 mg af prøveforbindelsen blev hældt på samme del. Man fjernede atter, 10 minutter efter ud-
 20 hældningen af opløsningen af prøveforbindelsen, opløsningen ved sugning, og man målte den procentvise spasmolyse af arterierne, der havde befundet sig i krampetilstand.

Prøveresultaterne viste, at den her omhandlede
 25 forbindelse gav 82% spasmolyse, medens forbindelsen I kun gav 30% spasmolyse.

Eksperiment 4

Hamus af ddY-stammen blev delt i grupper hver på 10 mus, og man lod musene faste i 16 timer. Derpå
 30 blev der indgivet vandig alloxan intravenøst gennem halevenen i en dosis på 75 mg/kg med hensyn til alloxan. Den her omhandlede forbindelse eller forbindelse II blev indgivet to gange oralt, idet hver dosis var 200 mg/kg, 24 og 30 timer efter indgiften af alloxan,
 35 og 48 timer efter indgiften blev der samlet blod og lipoperoxidniveauet i blodplasmaen blev målt ved Lipo-

peroxid-Test Wako til opnåelse af TBA-værdien.

Den gennemsnitlige TBA-værdi for hver af prøvegrupperne blev sammenlignet med gennemsnitsværdien for kontrolgrupperne, der ikke havde fået nogen prøveforbindelse. Forbindelse II viste et fald på 20%, medens forbindelsen ifølge foreliggende opfindelse viste et fald på ca. 40%.

Eksempel 1

25 g nicotinyldichloridhydrochlorid blev sat til en blanding af 4,7 g 1,2-diaminopropan, 200 ml pyridin og 50 ml triethylamin under afkøling med is og omrøring, og efter omrøring i 1 time blev der tilsat 400 ml vand til blandingen efterfulgt af koncentration deraf under formindsket tryk. Til remanensen blev der sat vand og derpå kaliumcarbonat for at bevirke udsaltning af remanensen under ekstraktion med tetrahydrofuran. Det udvundne tetrahydrofuranlag blev tørret over kaliumcarbonat og derpå koncentreret. Den olieagtige remanens blev sendt gennem en søjle fyldt med silicagel for rensning. Ved omkrystallisation af ethylacetat opnåedes 1,2-bis(nicotinamido)propan med et smeltepunkt fra 156-157°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{16}N_4O_2$: C 63,4; H 5,7; N 19,7 (%)
25 Fundet C 63,2; H 5,9; N 19,5 (%)

Eksempel 2

12,5 g ethylchlorformiat blev dråbevis sat til en blanding af 15,4 g nicotinsyre, 12,6 g triethylamin og 500 ml tetrahydrofuran under afkøling med is og omrøring, og efter omrøring af blandingen i yderligere 30 minutter blev der tilsat 3,7 g 1,2-diaminopropan på én gang efterfulgt af omrøring ved stuetemperatur i 1 time. Der blev sat 300 ml vand til blandingen og, medens der blev udsaltet med kaliumcarbonat, ekstraheret med tetrahydrofuran.

Ekstrakten blev behandlet som angivet i eksempel

1, hvorved opnåedes 10 g produkt, der efter blanding med produktet ifølge eksempel 1 ikke viste noget fald i smeltepunkt. Produktet havde samme elementaranalyse-værdier som de i eksempel 1 angivne.

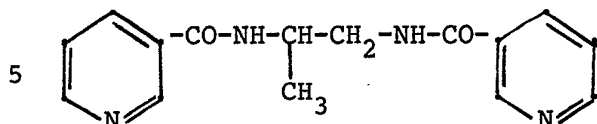
5 Eksempel 3

En blanding af 2 g 1,2-diaminopropan og 12 g methylnicotinat blev opvarmet til en temperatur mellem 100 og 120°C i 3 til 5 timer under afdestillation af dannet methanol fra reaktionssystemet. Efter afkø-
10 ling af blandingen ved henstand blev produktet rensat ved chromatografi med silicagel og krystallisation af ethylacetat, hvorved opnåedes 3 g produkt.

Produktet viste ikke nogen smeltepunktsenkning, når det blev blandet med produktet ifølge eksempel 1;
15 dets elementaranalyseværdier var de samme som angivet i eksempel 1.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2-bis-(nicotinamido)propan med formelen



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter nicotinsyre eller
et reaktivt derivat deraf med 1,2-diaminopropan.

Fremdragne publikationer:
