

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157551 B

(21) Patentansøgning nr.: 0543/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 491/048

(22) Indleveringsdag: 09 feb 1982

(41) Alm. tilgængelig: 11 aug 1982

(44) Fremlagt: 22 jan 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 feb 1981 GB 8104072

(71) Ansøger: SOCIETE DE *CONSEILS DE RECHERCHES & D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SOCIETE ANONYME; 264, rue du
Faubourg Saint Honore; Paris 8eme, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridiner

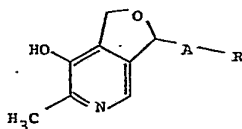
(56) Fremdragne publikationer

GB off. g. skrift nr. 2008582

(57) Sammendrag:

543-82

1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridiner med
den almene formel (I):



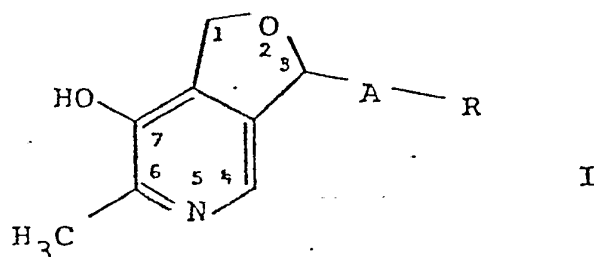
(I)

hvor A betyder $-(CH_2)_n-$, idet n er ethvert tal 1 - 5, eller en homocyclisk eller heterocyclisk gruppe, R betyder H, Cl eller F, trifluormethyl, C_1-C_5 alkyl, C_1-C_5 alkoxy, C_1-C_5 thioalkyl, lavere dialkylaminoalkoxy eller lavere N-pyrrolidinylalkoxy, fremstilles ved opvarmning under tilbagesvaling i diethylether i nærvær af magnesium af α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal og en forbindelse X-A-R, hvori A og R har den anførte betydning, og X betyder Br eller I, med efterfølgende syrebehandling.
Disse pyridinderivater har virkning som diuretica, blodtrykssenkende middel og anti-hypertipæmiske midler.

DK 157551 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridiner. De omhandlede forbindelser indgår i terapeutiske præparationer.

- 5 Opfindelsen omhandler 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridiner med den almene formel:

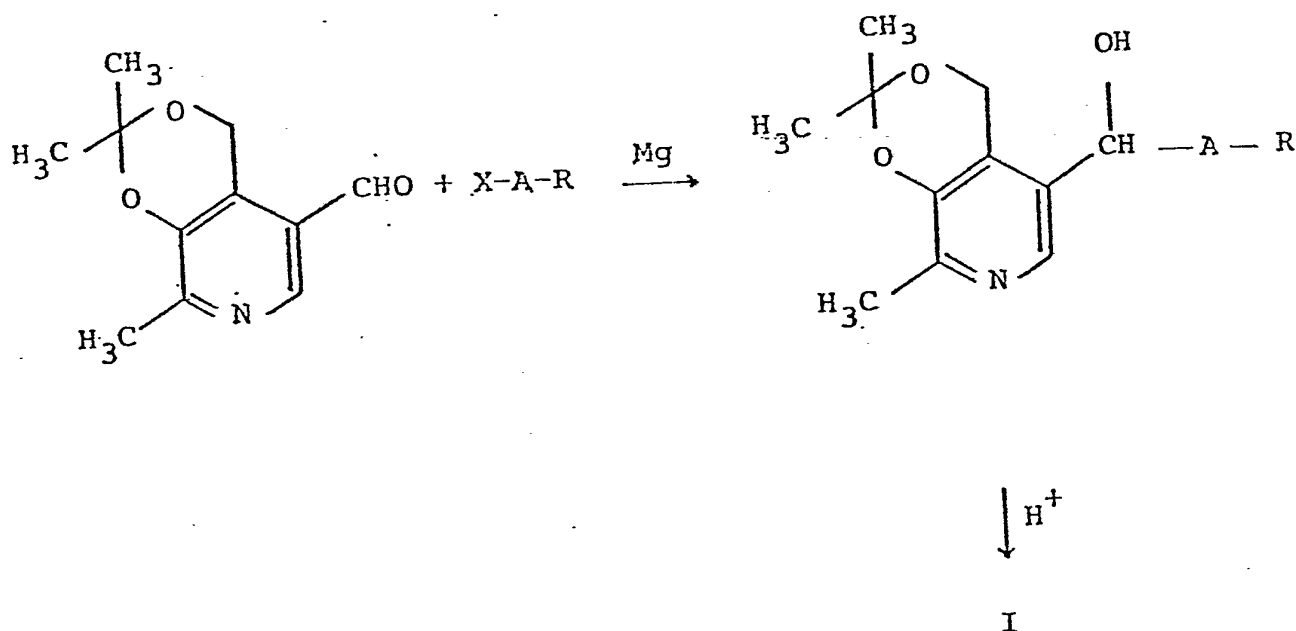


- hvor i udtrykket A repræsenterer en gruppe med formelen $-(CH_2)_n-$, idet n er et helt tal med værdien 1 til 5, eller en eventuelt substitueret phenylgruppe eller en thienylgruppe, R betyder et hydrogenatom, et chloratom eller et fluoratom, en trifluormethylgruppe, en alkylgruppe, indeholdende 1 til 5 carbonatomer, en alkoxygruppe indeholdende 1 til 5 carbonatomer, en thioalkylgruppe indeholdende 1 til 5 carbonatomer, en dialkylaminoalkoxygruppe, hvori alkylgrupperne hver har fra 1 til 5 carbonatomer, og alkoxygruppen har 1 til 5 carbonatomer eller en N-pyrrolidinyl-alkoxygruppe, i hvilken alkoxygruppen har fra 1 til 5 carbonatomer.

- Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er interessante på grund af deres terapeutiske aktivitet, især inden for områderne diurese og sænkning af blodtrykket.

- Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-6-methyl-7-dihydro-furo-(3,4-c)-pyridiner med den almene formel (I), og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man i diethylether i nærvær af magnesium opvarmer under tilbagesvaling α^4 , 3-o-isopropyli-den-pyridoxal sammen med en forbindelse med den almene

formel X-A-R, hvori A og R har den ovenfor anførte betydning, og X betyder et bromatom eller et iodatom, og at man derpå syrebehandler den derved opnåede tilsvarende sekundære alkohol α^4 , 3-o-isopropylidin- α -hydroxy-5-substitueret-pyridoxin til brydning af isopropylidenringen og til fremkaldelse af en 3,4-cyklisering. Denne fremgangsmåde kan eksemplificeres ved efterfølgende reaktionsrækkefølge:



Udgangsforbindelsen α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal kan opnås ved oxidering under anvendelse af mangandioxid af α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxin, der i sig selv er opnået udfra pyridoxin ved den fremgangsmåde, der er omtalt i britisk patentskrift nr. 1 286 161.

Fra britisk patentskrift nr. 2 008 582 kendes et furo[3,4-c]-pyridin-derivat samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf. Denne forbindelse har diuretisk virkning, men indvirker f.eks. ikke på plasmalipid-niveauet.

Opfindelsen belyses ved følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

1,3-dihydro-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-[3.4-c]-pyridin

I en 3-liters reaktionsbeholder forsynet med omrører, midler til opvarmning og afkøling, og som forinden var blevet gennemskyllet med nitrogen, anbragte man 9,7 g (0,4 mol) magnesium. Derpå hældte man langsomt under kontinuert omrøring ind i reaktionsbeholderen 56,8 g (0,4 mol) methyl-iodid opløst i 600 ml destilleret diethylether. Blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 2 til 3 timer og derpå afkølet til 10-15 °C. Man tilsatte langsomt 62,1 g (0,3 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal opløst i 600 ml destilleret diethylether. Blandingen blev omrørt i 12 timer ved stuetemperatur, og derpå blev diethyletheren afdampet under reduceret tryk. Efter afkøling blev tilsat 1 liter chloroform samt dråbe for dråbe under omrøring 125 ml 2N saltsyre. Omrøringen blev opretholdt i 2 timer, og væsken blev derpå fradekanteret. Bundfaldet blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, genopløst i diisopropylether, omkrystalliseret, vasket og tørret. Den således opnåede forbindelse blev derpå behandlet (2. trin) med 500 ml koncentreret saltsyre ved stuetemperatur under omrøring i 12 timer. Det således opnåede bundfald blev behandlet 2 gange med ethanol og omkrystalliseret udfra acetone. Udbytte: 46,6 g (77%) af et beigefarvet produkt, der smeltede ved 167 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$. Forbindelsen udviste god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 2

1,3-dihydro-3-ethyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved hjælp af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyl-iodid med ethyliodid (62,4 g, 0,4 mol). Udbytte: 46 g (71%)

af et hvidt produkt, der smeltede ved 172 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formelen $C_{10}H_{13}NO_2, HCl$. Forbindelsen havde særdeles god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

5 EKSEMPEL 3

1,3-dihydro-3-propyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den metode, der er beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodid med propylbromid (49,2 g, 0,4 mol). Udbytte: 55,8 g (81%) af et beige-farvet produkt, der smeltede ved 160 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formelen $C_{11}H_{15}NO_2, HCl$. Forbindelsen udviste moderat god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

15 EKSEMPEL 4

1,3-dihydro-3-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den metode, der er beskrevet i eksempel 1, udfra 7,9 g (0,325 mol) magnesium, 51 g (0,325 mol) phenylbromid og 51,8 g (0,25 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 46,1 g (70%) af et hvidt pulver, der smeltede ved 205-209 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formelen $C_{14}H_{13}NO_2, HCl$. Forbindelsen havde god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

25 EKSEMPEL 5

1,3-dihydro-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne metode udfra 6,3 g (0,26 mol) magnesium, 49,8 g (0,26 mol) p-chlorphenylbromid og 41,4 g (0,20 mol) α^4 , 3-o-

isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 50,1 g (84%) af et
 hvidt krystallinske produkt, der smeltede ved 219-228 °C
 (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstem-
 melse med $C_{14}H_{12}ClNO_2$, HCl. Forbindelsen var uopløselig
 i vand.

EKSEMPEL 6

1,3-dihydro-3-p-trifluormethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-
 furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 be-
 skrevne metode, idet man dog erstattede methyliodid med
 p-trifluormethylphenylbromid (90 g, 0,4 mol). Udbytte:
 76,6 g (77%) af et hvidt krystallinsk produkt, der smel-
 tede ved 220-223 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse
 viste god overensstemmelse med formelen $C_{15}H_{12}F_3NO_2$, HCl.
 Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 7

1,3-dihydro-3-m-trifluormethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-
 furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev fremstillet ved den i eksempel 6
 beskrevne metode udfra m-trifluormethylphenylbromid. Ud-
 bytte: 73,6 g (74%) af et hvidt krystallinsk reaktions-
 produkt, der smeltede ved 206-207 °C (Tottoli). Forbin-
 delsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 8

1,3-dihydro-3-p-methoxyphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-
 [3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 be-
 skrevne metode, idet man erstattede methyliodid med p-
 methoxyphenylbromid (74,8 g, 0,4 mol). Udbytte 59 g (67%)

af et hvidt krystallinsk produkt, der smeltede ved 215 °C under dekomponering, og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{15}NO_3 \cdot HCl$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 9

5 1,3-dihydro-3-p-thiomethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne metode, idet man erstattede methyliodid med p-thiomethylphenylbromid (8,2 g, 0,4 mol). Udbytte: 58,5 g (63%) af et lyserødt reaktionsprodukt, der smeltede ved 210-220 °C under dekomponering, og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{15}NO_2S \cdot HCl$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 10

15 1,3-dihydro-3-(p-dimethylaminoethoxy)phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne metode udfra 5,05 g (0,208 mol) magnesium, 50,75 g (0,208 mol) p-dimethylaminoethoxyphenylbromid og 36 g (0,174 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 20 36,1 g (66%) af et beige-farvet pulver, der smeltede ved 178-185 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{18}H_{22}N_2O_3$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 11

25 1,3-dihydro-3-(p-diethylamino-ethoxy)phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrev-

ne metode udfra 9,7 g (0,4 mol) magnesium, 108,8 g (0,4 mol) p-diethylaminoethoxyphenylbromid og 62,1 g (0,3 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 75 g (73%) af et hvidt krystallinsk reaktionsprodukt, der smeltede ved 179-180 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{26}N_2O_3$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 12

1,3-dihydro-3-(p-pyrrolidinylethoxy)-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne metode udfra 9,7 g (0,4 mol) magnesium, 108 g (0,4 mol) p-pyrrolidinylethoxyphenylbromid og 62,1 g (0,3 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 98 g (79%) af et beige-farvet pulver, der smeltede ved 215 °C (Kofler), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2HCl$. Forbindelsen havde god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 13

1,3-dihydro-3- α -thienyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-[3,4-c]-pyridin

Denne forbindelse blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne metode udfra 4,74 g (0,195 mol) magnesium, 31,8 g (0,195 mol) α -bromthiophen og 31 g (0,15 mol) α^4 , 3-o-isopropyliden-pyridoxal. Udbytte: 25,1 g (62%) af et beige-farvet pulver, der smeltede ved 190 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{12}H_{11}NO_2S \cdot HCl$. Forbindelsen var ganske lidt opløselig i vand ved stuetemperatur.

TOXICITET

Toxiciteten af forbindelserne ifølge opfindelsen er blevet fastlagt på rotter og mus ved peroral indgift. Man kunne ikke bestemme en værdi for LD 50 på rotter, eftersom man
5 ikke iagttog nogen dødsfald ved en dosering på 5 g/kg. For mus var værdien LD 50 for den mest toksiske forbindelse (eksempel 12) 4,2 g/kg.

Man undersøgte en subakut toxicitet på rotter og hunde ved doseringer på 10,60 og 360 mg/kg i seks uger ved peroral
10 indgift. Man iagttog hverken dødsfald eller nogen variation af de målelige faktorer.

FORMULERING

Den foretrukne indgiftsmetode inkluderer tabletter og gelatine kapsler; for tabletter omfatter enhedsdoseringerne
15 50 eller 100 mg aktiv bestanddel sammen med et passende excipients såsom f.eks. stivelse.

POSOLOGI

Ved behandling af mennesker er det i almindelighed tilrådeligt at indgive 100 til 400 mg pr dag i mindst en uge mere almindeligt igennem to eller tre uger.
20

FARMAKOLOGI

Den interesse, der knytter sig til forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen, er blevet klarlagt gennem forskellige farmakologiske prøvninger.

25 1^o) Undersøgelse af urinudskillelsen hos rotter

Denne undersøgelse blev gennemført på Wistar hanrotter,

der vejede 270-280 g.

Man anvendte otte hold på hver otte dyr; seks hold behand-
 let med forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen,
 et hold med thienylsyre som reference-forbindelse, idet
 5 alle dyr i disse syv hold modtog samme dosering på 50
 mg/kg/dag; det ottende hold var et kontrolhold.

Dyrene blev behandlet igennem tre dage og anbragt i et me-
 tabolisme undersøgelsesbur, som var udstyret til opsamling
 af urinen; man indgav hverken føde eller drikke under
 10 behandlingen for at undgå forurening. De opsamlede rum-
 fang urin blev målt efter seks timer og 24 timer. Efter
 6 timer modtog hvert dyr 25 ml/kg fysiologisk serum. På
 den fjerde dag modtog dyrene en sidste behandling, og man
 udtog blod fra retro orbital sinus under svag anaestesi
 15 ved hjælp af diethylether. De opnåede resultater er vist
 i tabel 1.

TABEL 1

Indgift pr. os af 50 mg/kg/dag	Rumfang (ml)		
	0 - 6 h	6 - 24 h	0 - 24 h
Kontrol	5,6	14,2	19,8
Thienylsyre	7,9	8,5	16,5
Eksempel 1	9,5	10,8	20,3
Eksempel 3	10,1	10,6	20,7
Eksempel 5	10,4	10,8	21,3
Eksempel 8	10,1	10,6	20,7
Eksempel 10	9,8	11,0	20,8
Eksempel 13	8,9	11,3	20,2

2°) Indvirkning på blodtrykket

Denne undersøgelse blev gennemført på rotter, der led af fremkaldt højt blodtryk, under anvendelse af GOLDBLATT-metoden i sammenligning med Indapamin. Denne metode skal ikke nærmere beskrives, eftersom den er velkendt, og undersøgelsen viste, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen ved de samme terapeutiske doseringer og ved denne afprøvning havde samme indvirkning på sækning af blodtrykket hos rotter.

3°) Indvirkning på eksperimentalt fremkaldt hyperlipæmi hos kaniner.

Denne undersøgelse blev gennemført i overensstemmelse med metoden beskrevet af C.B. Ammerman and Coll.; Am. J. Phys. (1961) 200, 75-79.

Ved denne metode fremkalder undertrykkelsen af drikkel-sen gennem fem dage hos kaninen en større hepatisk biosyntese af kolesterol. Blodet udtages efter den sjette dag i abdomens aorta for bestemmelse af total lipidindhold, triglycerider, totalkolesterol, HDL-kolesterol (enzymatisk metode efter elektroforese på celluloseacetat).

Leverne blev udtaget og vejjet. I samtlige tilfælde blev indgiften foretaget direkte i oesophagus fra den tredje til den femte dag. Dette eksperiment blev gennemført samtidigt på hold bestående af seks dyr, to kontrolhold (normalkontrolhold og kontrolhold uden føde), et referencehold (dyr uden føde men behandlet med thienylsyre) og de sidste tre hold behandlet med tre af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen. Disse fire sidstnævnte hold modtog 50 mg/kg/dag. De opnåede resultater er vist i tabel 2A.

TABEL 2A

	Vægt af leverne g/l	Plasmaværdier			Cholesterol i lipoproteinerne		Total- chole- sterol HDL cho- lesterol g/l
		Total- lipider g/l	Triglyce- rider g/l	Totalchole- sterol g/l	HDL cho- lesterol g/l	LDL cho- lesterol g/l	
Kontrol	3,48	5,22	1,71	0,79	0,18	0,31	4,69
Kontrol uden foder	2,55	11,0	1,19	2,63	0,38	2,10	6,85
Thienilsyre	2,84	12,34	2,02	2,51	0,22	1,73	15,99
Eksempel 1	2,66	11,10	1,60	2,49	0,27	1,65	8,24
Eksempel 5	2,76	11,39	1,45	2,50	0,31	1,67	7,71
Eksempel 8	2,69	11,92	1,51	2,46	0,32	1,67	8,01

Eksperimentet rapporteret i tabel 2 blev gentaget, men med 10 forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen i stedet for 3 og med forbindelserne ifølge GB patentskrift nr. 2 008 582 som reference i stedet for thienylsyre.

5 De herved opnåede resultater er vist i tabel 2B.

TABEL 2B

	Vægt af leverne g/l	Plasmaværdier			Cholesterol i lipoproteinerne		Total cholesterol
		Total lipider g/l	Triglycerider g/l	Total cholesterol g/l	HDL cholesterol g/l	LDL cholesterol g/l	HDL cholesterol g/l
Kontrol	3,66	5,29	1,86	0,98	0,17	0,36	4,57
Kontrol uden foder	2,59	11,10	1,15	2,74	0,40	2,32	7,08
GB PS 2 008 582	3,02	12,44	2,11	2,66	0,24	1,85	15,75
Eks. 1	2,73	10,84	1,77	2,36	0,31	1,63	8,08
Eks. 3	2,81	10,73	1,45	2,48	0,28	1,62	7,63
Eks. -4	2,79	10,70	1,75	2,51	0,31	1,65	8,16
Eks. 5	2,76	10,48	1,70	2,42	0,28	1,68	8,12
Eks. 6	2,81	10,86	1,72	2,39	0,25	1,67	7,82
Eks. 8	2,84	10,44	1,38	2,54	0,24	1,61	7,56
Eks. 9	2,85	10,78	1,56	2,53	0,22	1,60	8,02
Eks. 10	2,80	10,78	1,83	2,39	0,21	1,65	7,60
Eks. 11	2,71	10,62	1,54	2,46	0,25	1,69	7,72
Eks. 13	2,73	10,80	1,68	2,35	0,27	1,68	8,11

Et mere omfattende eksperiment blev gennemført med 7 forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen idet denne sammenligning omfatter følgende:

- 5 Sammenligning af virkningen af BN 1250 (ifølge GB patent-skrift nr. 2 008 582) og virkningerne af forbindelserne betegnet BN 1265, BN 1273, BN 1270, BN 1295, BN 1296, BN 1003 samt BN 1005 på rotter af typen SHR-SP (der genetisk har hypertension).
-

OVERSIGT

- 10 I en dosis på 30 mg/kg/dag indgivet peroralt i 14 dage er BN 1250 inaktiv på arteriestrykket, på hjertefrekvensen og på index for hjertehypertrofi og renalhypertrofi hos rotter SHR-SP på et foder med højt saltindhold.

- 15 I dette forsøg er de øvrige forbindelser, når de indgives under de samme betingelser i en dosis på 30 mg/kg/dag peroralt, aktive allerede efter den første uge på arteriestrykket. Ved 15 dage er de uden indvirkning på index for hjertehypertrofi og renalhypertrofi.

I - METODEBESKRIVELSE

- 20 1/ Forsøgsbeskrivelse

Undersøgelsen blev gennemført på rotter, der havde genetisk betinget hypertension (SHR Stroke-Prone) under regulerede forsøgsbetingelser (temperatur 21 ± 1 °C, reguleret fugtighed, dag/natcyclus 12 timer).

- 25 * 90 hanrotter SHR Stroke-Prone (opdræt Iffa Credo) med alder 5-6 uger og med vægten ca. 165 g blev fordelt i 9 grupper af 10 ved randomiseret fordeling: et kontrolhold ikke-behandlet SHR-SP og 8 hold behandlet hver

med 30 mg/kg peroralt af en af de 8 afprøvede forbindelser. De anbringes i individuelt bur og underkastes en kost med højt saltindhold (8 % NaCl).

- 5 * 10 hanrotter WKY (opdræt Iffa Credo) med alderen 5-6 uger og vejende ca. 180 g anbringes i individuelt bur og modtager en normal kost. De tjener som absolut kontrol.

TABEL 3

Stamme	Hold	Dosis	Indgi- velses- vej	Volumen	n
S H R - S P	Kontrol	0 mg/kg Vand og gummi	PO	1 ml/100 g	10
	8 hold hver behandlet med en af de af- prøvede for- bindelser				8
		30 mg/kg	PO	1 ml/100 g	x
					10
W K Y	Kontrol	0 mg/kg Vand og gummi	PO	1 ml/100 g	10

Dyrene stabiliseres i 1 uge før påbegyndelsen af forsøget (J_0).

- 10 Ud fra dagen J_0 vejes og behandles dyrene daglig i 14 dage, efter at man har formalet og bragt i suspension de pågældende produkter i blandingen af vand og gummi. Fodringen med højt saltindhold indgives på samme tidspunkt som den første sondefodring.

- 15 2/ Målte parametre
a) Vægtmæssig udvikling
b) Arterietryk og hjertefrekvens

Efter forudgående opvarmning på 10 minutter ved 37 °C måles det systoliske arteriestryk (P.A.) og hjertefrekvensen (F.C) ved pletysmografisk måling på caudal-arterien hos rotten i vågen tilstand men fastspændt.

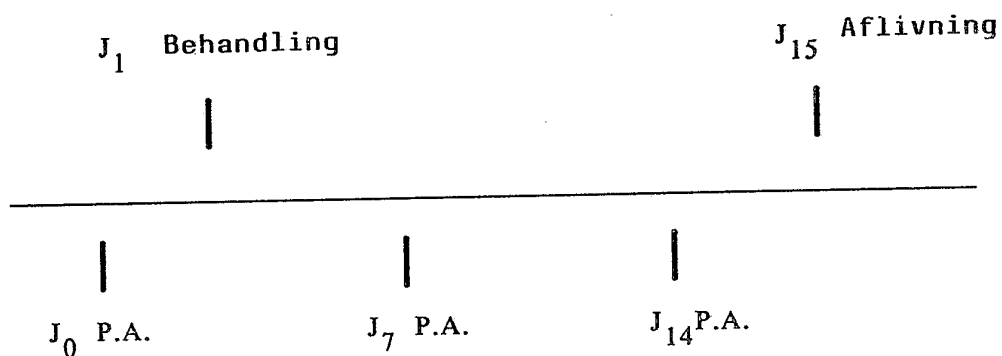
- 5 Samtlige individuelle værdier repræsenteres gennemsnittet af 6 successive målinger for hver rotte (BP recorder Ugo Basile). Disse 2 parametre blev målt ved J_0 , J_7 og J_{14} .

c/ Index for hjertehypertrophie og renal hypertrophie

- 10 På dagen J₁₅ blev dyrene aflivet.

Hjertet blev udtaget, og de to hjertekamre blev vejet efter dissektion. Venstre nyre blev udtaget og vejet.

Sammenfattende skema



3/ Statistisk analyse

- 15 Denne blev gennemført med den såkaldte "F" test for
variansanalyse.

*** $P < 0,001$

** $0,001 \leq P \leq 0,01$

* $0,1 < P < 0,05$

Resultater

De værdier, som er vist i de senere bragte tabeller, svarer til middelværdien $\pm$ standardafvigelsen.

5 Sammenligningerne er anført i forhold til kontrollen SHR-SP.

1/ Vægtmæssig udvikling (Tabel nr. 5)

Den vægtmæssige udvikling for WKY rotterne er hurtigere end den tilsvarende for SHR-SP rotterne.

Der er ingen signifikant forskel mellem de 9 hold SHR-SP.

10 2/ Systolisk arterietryk (Tabel nr. 6)

Arterietrykket hos WKY rotterne er klart lavere end det tilsvarende for SHR-SP rotterne (***).

15 Virkningen af forbindelserne forskellige fra BN 1250 (30 mg/kg) er betydelig og signifikant allerede ved den første uges behandling. Denne virkning understreges yderligere ved J_{14} . Forskellene i forhold til kontrolholdets SHR-SP er signifikante. BN 1250 er uden indvirkning på denne parameter.

3/ Hjerterefrekvens (Tabel nr. 7)

20 Der er ingen signifikant forskel mellem de 10 hold.

4/ Index for hjertehypertrofi og renal hypertrofi

25 Hjertehypertrofi og renal hypertrofi hos SHR-SP rotter i forhold til WKY er klart signifikant (***). Ingen af de 8 afprøvede forbindelser har haft virkning på disse to parametre.

Konklusion

BN 1250 er inaktiv på alle de parametre, som er målt til forskel fra de syv øvrige forbindelser.

TABEL 4

5 Sammenligningstabel med eksemplerne i den foreliggende beskrivelse

Eks. 1	BN 1265
Eks. 4	BN 1273
Eks. 5	BN 1270
Eks. 6	BN 1295
Eks. 7	BN 1296
Eks. 8	BN 1003
Eks. 9	BN 1005
Britisk patent- skrift nr. 2 008 582	BN 1250

TABEL 5

Vægtmæssig udvikling (g)

Behandling Hold	J ₀	J ₇	J ₁₄
Kontrol WKY	179,5 ± 3,91	210,0 ± 4,18	236,0 ± 4,23
Kontrol SHR-SP	162,5 ± 3,96	186,5 ± 2,79	206,0 ± 2,98
BN 1265 30 mg/kg PO	164,5 ± 2,12	187,0 ± 2,05	208,0 ± 1,91
BN 1273 30 mg/kg PO	165,5 ± 1,89	188,0 ± 1,76	208,5 ± 1,62
BN 1270 30 mg/kg PO	166,5 ± 1,67	189,5 ± 2,03	209,5 ± 2,17
BN 1295 30 mg/kg PO	163,5 ± 2,31	186,0 ± 2,11	206,5 ± 2,25
BN 1296 30 mg/kg PO	167,0 ± 3,33	190,0 ± 2,84	210,0 ± 2,75
BN 1003 30 mg/kg PO	166,5 ± 2,87	189,5 ± 1,86	210,5 ± 3,05
BN 1005 30 mg/kg PO	164,0 ± 1,93	186,5 ± 2,27	207,0 ± 2,10
BN 1250 30 mg/kg PO	167,0 ± 2,81	189,0 ± 1,94	209,0 ± 2,33

TABEL 6

Systolisk arterietryk (mm Hg)

Behandling Hold	J ₀	J ₇	J ₁₄
Kontrol WKY	144,1 ± 3,4	156,7 ± 5,23	155,3 ± 8,31
Kontrol SHR-SP	182,8 ± 3,39	241,9 ± 4,74	281,8 ± 6,08
BN 1265 30 mg/kg PO	184,8 ± 3,05	217,8 ± 4,21	239,4 ± 5,32
BN 1273 30 mg/kg PO	186,1 ± 2,89	219,1 ± 5,15	239,0 ± 6,02
BN 1270 30 mg/kg PO	185,4 ± 4,04	220,9 ± 4,12	243,9 ± 5,15
BN 1295 30 mg/kg PO	184,7 ± 3,88	224,7 ± 4,01	244,4 ± 6,12
BN 1296 30 mg/kg PO	183,3 ± 3,61	217,0 ± 4,17	238,6 ± 5,86
BN 1003 30 mg/kg PO	183,1 ± 2,76	222,3 ± 6,02	245,6 ± 5,42
BN 1005 30 mg/kg PO	186,6 ± 3,14	218,4 ± 5,37	238,9 ± 5,75
BN 1250 30 mg/kg PO	186,5 ± 2,68	238,1 ± 7,81	274,4 ± 5,71

TABEL 7

Hjertefrekvens (slag/minut)

Behandling Hold	J ₀	J ₇	J ₁₄
Kontrol WKY	434 ± 13,9	449 ± 21,8	431 ± 18,2
Kontrol SHR-SP	433 ± 8,3	428 ± 12,2	436 ± 14,2
BN 1265 30 mg/kg PO	438 ± 7,6	442 ± 13,7	434 ± 11,1
BN 1273 30 mg/kg PO	446 ± 8,9	440 ± 9,9	438 ± 12,3
BN 1270 30 mg/kg PO	445 ± 9,5	434 ± 12,3	419 ± 14,1
BN 1295 30 mg/kg PO	441 ± 7,2	445 ± 13,2	437 ± 10,6
BN 1296 30 mg/kg PO	447 ± 9,0	447 ± 11,6	441 ± 10,8
BN 1003 30 mg/kg PO	439 ± 10,4	437 ± 11,5	440 ± 9,9
BN 1005 30 mg/kg PO	445 ± 11,8	439 ± 13,9	433 ± 8,8
BN 1250 30 mg/kg PO	448 ± 7,4	443 ± 11,7	425 ± 11,4

TABEL 8

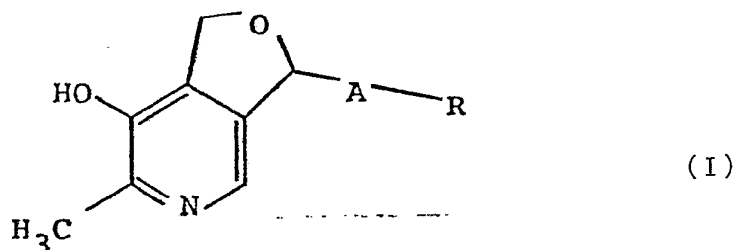
Index for hjertehypertrofi og renalhypertrofi

Behandling Hold	Vægt Hjerte/ 100 g	Vægt Nyre/ 100 g
Kontrol WKY	0,3306 $\pm 0,01439$	0,3651 $\pm 0,00699$
Kontrol SHR-SP	0,4109 $\pm 0,00746$	0,4549 $\pm 0,01092$
BN 1265 30 mg/kg PO	0,4204 $\pm 0,00577$	0,4516 $\pm 0,00948$
BN 1273 30 mg/kg PO	0,4113 $\pm 0,00482$	0,4491 $\pm 0,00667$
BN 1270 30 mg/kg PO	0,3960 $\pm 0,00352$	0,4469 $\pm 0,00561$
BN 1295 30 mg/kg PO	0,4010 $\pm 0,00483$	0,4417 $\pm 0,00804$
BN 1296 30 mg/kg PO	0,4097 $\pm 0,00521$	0,4525 $\pm 0,00939$
BN 1003 30 mg/kg PO	0,4148 $\pm 0,00735$	0,4373 $\pm 0,00819$
BN 1005 30 mg/kg PO	0,3869 $\pm 0,00637$	0,4304 $\pm 0,00336$
BN 1250 30 mg/kg PO	0,4156 $\pm 0,00363$	0,4474 $\pm 0,00436$

Det kan bemærkes som konklusion på de forskellige eksperimenter, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen udviser en regulær diuretisk virkning, som er noget bedre end de kendte diuretica af samme kemiske familie (thiazidinforbindelser). De udviser ligeledes en virkning på sænkning af blodtrykket, hvilket er ganske almindeligt for diuretica. Det vigtiske faktum er imidlertid en signifikant sænkning af lipidindholdene i blodet: dette er en yderst gunstig indvirkning, eftersom patienter behandlet med diuretica i almindelighed ligeledes lider af arteriosclerose eller andre cirkulations-mangel-tilstand, i hvilke sænkningen af lipidindholdene er højst ønskværdige. Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen kan af denne grund betragtes som diuretica, som tilbyder en bedre beskyttelse af patienten, og præ-kliniske eksperimenter har bekræftet realiteten og interessen knyttet til denne virkning.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridiner med den almene formel



- 5 hvori A betegner en gruppe med formelen $-(CH_2)_n-$, hvori
n er et helt tal fra 1 til 5, eller en eventuelt substi-
tueret phenylgruppe eller en thienylgruppe, og R betyder
et hydrogen-, chlor- eller fluoratom, en trifluormethyl-
gruppe, en C_1-C_5 alkylgruppe, en C_1-C_5 alkoxygruppe,
10 en C_1-C_5 thioalkylgruppe, en dialkylaminoalkoxygruppe,
hvori alkylgrupperne hver har 1-5 carbonatomer, og alkoxy-
gruppen har 1-5 carbonatomer, eller en N-pyrrolidinyl-
alkoxygruppe, hvori alkoxygruppen har 1-5 carbonatomer,
k e n d e t e g n e t ved, at man i diethylether og
15 i nærvær af magnesium under tilbagesvaling opvarmer
 $\alpha^4,3$ -o-isopropyliden-pyridoxal med en forbindelse med
den almene formel X-A-R, hvori A og R har den ovenfor
anførte betydning, og X betyder et brom- eller iodatom,
og derpå syrebehandler den således dannede, tilsvarende
20 sekundære alkohol $\alpha^4,3$ -o-isopropyliden- α -hydroxy-5-sub-
stitueret-pyridoxin til åbning af isopropylidenringen
og fremkaldelse af en 3,4-cyclisering.