

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148234 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5248/78

(51) Int.Cl.4: C 07 D 491/048

(22) Indleveringsdag: 24 nov 1978

(41) Alm. tilgængelig: 26 maj 1979

(44) Fremlagt: 13 maj 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 nov 1977 GB 49199/77

(71) Ansøger: SOCIETE DE \*CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET  
(S.C.R.A.S.); 75008 Paris, FR.

(72) Opfinder: Alain \*Beguin; FR.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-di-  
hydro-3-(3',4',5'-trimethoxystyryl)-6-me-  
thyl-7-hydroxy-furo(3,4-c)pyridin

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte pyridinderivat 1,3-dihydro-3-(3',4',5'-trimethoxystyryl)-6-methyl-7-hydroxyfuro-3,4-c7-pyridin med den i kravets indledning anførte formel I, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er 5 ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Den omhandlede forbindelse har den empiriske formel  $C_{19}H_{21}NO_5$  og molekylvægt 343. Forbindelsen er bemærkselsesværdig ved 10 sin beskyttende virkning på nyrerne, sin membran-stabiliserende virkning på blodlegemer og sin virkning på diureseområdet, og den udviser lav toxicitet.  $LD_{50}$  ved oral indgivelse af stoffet hos mus er over 2,4 g/kg.

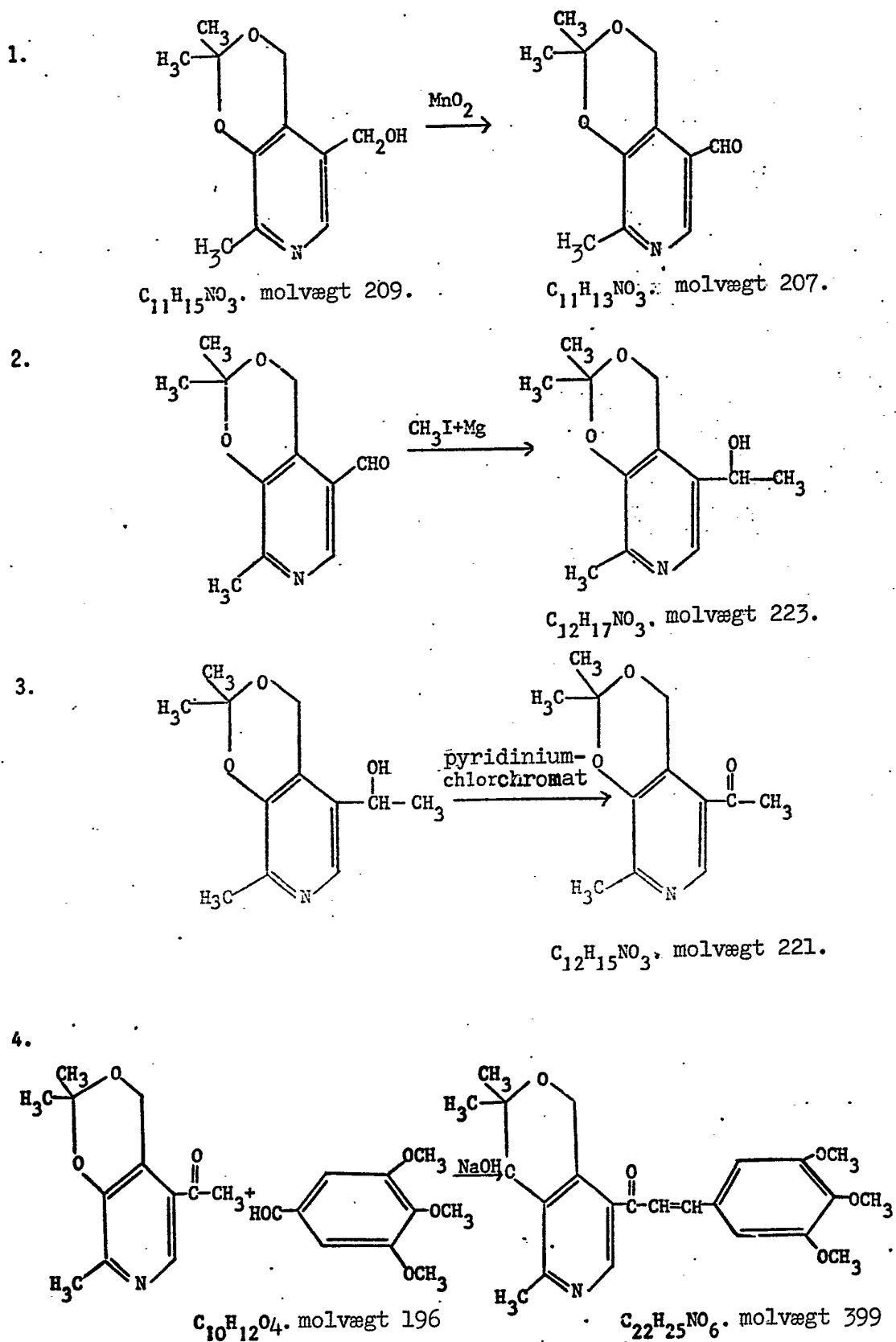
Til terapeutisk brug indeholder en dosisenhed mellem 0,020 og 0,5 g aktiv forbindelse, enten i form af det omhandlede 15 pyridin-derivat med formel I eller i form af et hvilket som helst terapeutisk acceptabelt salt deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i en reduktion af ketonen med den i kravets kendetegnende del anførte 20 formel II med natriumborhydrid, hvorved ketonen omdannes til den tilsvarende sekundære alkohol (reaktionsskema 5), efterfulgt af en behandling af produktet med en alkoholisk opløsning af myresyre og saltsyre til fraspaltning af isopropyliden-gruppen (reaktionsskema 6), hvorefter det ønskede produkt fås ved en indre kondensation ved hjælp af natriumhydrogencarbonat.

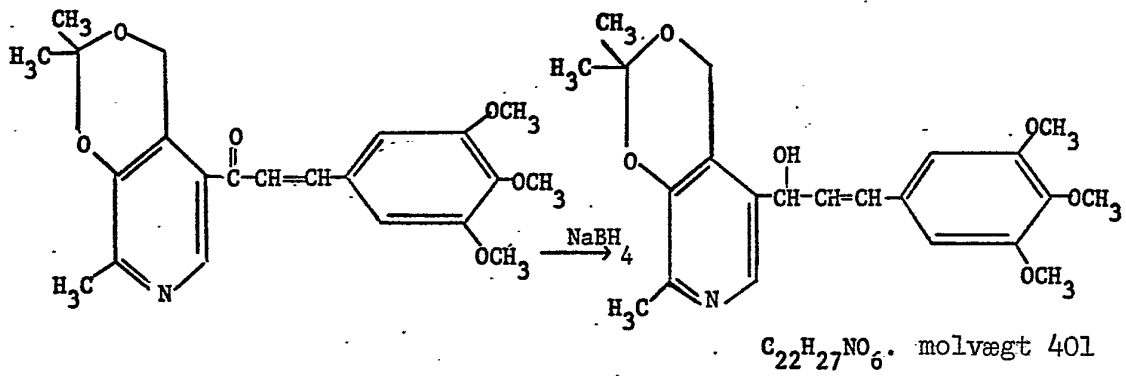
I reaktionsskemaerne 1-3 er vist en mulig fremgangsmåde til 25 fremstilling af det med en isopropyliden-gruppe blokerede pyridinderivat, som benyttes i reaktion 4 til fremstilling af ketonen II. Dette trin består i at omsætte 2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-acetylpyridin, hvori 3- og 4-hydroxygrupperne er blokeret med en isopropyliden-gruppe, med 30 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd i en vandig alkoholopløsning i nærvær af en stærk base ved stuetemperatur eller lidt der-

over. Ketonen behandles derefter som anført i reaktions-  
skemaerne 5 og 6, der illustrerer fremgangsmåden ifølge  
den foreliggende opfindelse.

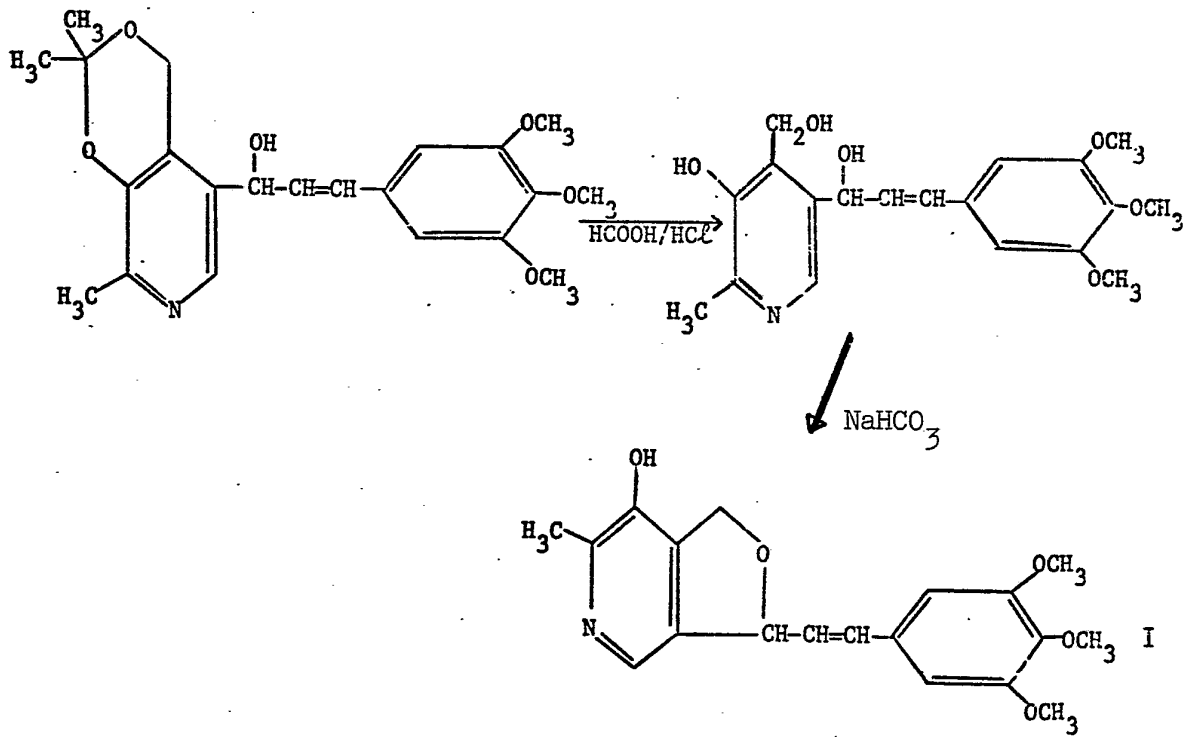
5      Udgangsmaterialet til brug i reaktion 1, pyridoxin med 3-  
og 4-hydroxygrupperne blokeret af en isopropyliden-gruppe,  
kan fremstilles som beskrevet i britisk patentskrift  
nr. 1 286 161.



5.



6.



Frengangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved det følgende eksempel.

#### EKSEMPEL

Til hvert mol pyridoxin, hvori hydroxygrupperne i 3- og 4-stillingen er blokeret af en isopropyliden-gruppe, sættes under omrøring 1,25 mol  $MnO_2$  og derefter 5 mol HCl. Reaktionen forløber ved omgivelsestemperatur og med et udbytte på omkring 80% af det tilsvarende 5-aldehyd.

1 mol af dette 5-aldehyd behandles i en reaktionskolbe, der indeholder 1 liter diethylether, med 1,2 mol magnesiumspåner og 1,2 mol methyliodid. Efter en let opvarmning for at igangsætte reaktionen opretholdes en svag tilbagesvaling indtil ca. 30 minutter efter, at al gasudvikling er ophørt.

Efter afkøling til 10 - 15°C tilsættes et mol methyliodid opløst i 0,5 l diethylether destilleret over  $LiAlH_4$ . Efter ca. 2 timers omrøring ved omgivelsestemperatur fjernes etheren ved destillation og der tilsættes 1,5 l chloroform. Der afkøles til 5 - 10°C, hvorefter der tilsættes 250 ml 2N HCl. Efter dekantering og vask af chloroform-fasen med destilleret vand til neutral pH tørres fasen over natriumsulfat, og der inddampes til tørhed.

For hvert mol af den således opnåede sekundære alkohol anvendes en blanding af 1,5 mol pyridiniumchlorchromat og 0,3 mol natriumacetat i suspension i 1,5 l tør methylenchlorid, som anbringes i en reaktionskolbe. Der tilsættes hurtigt en opløsning indeholdende 1 mol af den sekundære alkohol i 1,5 l tør methylenchlorid. Efter 2 timers omrøring ved stuetemperatur tilsættes 2,5 l ether, der på forhånd er tørret over natriumsulfat, hvorefter den organiske fase dekanteres fra og inddampes til tørhed. Der omkrystalliseres fra isopropanol til opnåelse af 2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-acetylpyridin, hvori 3- og 4-hydroxygrupperne er blokeret af en isopropyliden-gruppe.

I en 2-liter reaktionskolbe blev anbragt 221 g (1 mol) af en således fremstillet 2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-acetylpyridin, hvor 3- og 4-hydroxygrupperne er blokeret af en isopropyliden-gruppe. Der tilsattes 42,8 g (1,1 mol) natriumhydroxid, 0,5 l vand og 0,25 l ethanol. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur, hvorefter der langsomt, under omrøring ved 40°C, blev tilsat 196 g (1 mol) trimethoxybenzaldehyd. Reaktionen forløb som anført i reaktionsskema 4 herover. Omrøringen fortsattes i 4 timer ved samme temperatur, hvorpå der blev tilsat 0,75 liter vand. Herved dannedes et bundfald, som efter omrøring i endnu en time blev opsamlet, udvasket med vand og derefter ethanol, omkrystalliseret fra methanol og til sidst tørret. Udbytte 335 g (84%).

300 g (0,75 mol) af dette bundfald blev overført til en 5 l reaktionsbeholder indeholdende 2,5 l methanol og, i henhold til reaktionsskema 5, behandlet med  $\text{NaBH}_4$  (88,5 g, 2,34 mol) som langsomt blev tilsat under omrøring, hvorved der dannedes et bundfald. Efter 3 timers forløb blev dråbevis tilsat så meget eddikesyre, at der opnåedes pH 6. Herefter blev bundfaldet skilt fra, udvasket og omkrystalliseret fra en 1:1 blanding af vand og ethanol. Udbyttet af den dannede sekundære alkohol var 235 g (78%).

Til gennemførelse af den afsluttende reaktion (reaktionsskema 6) blev 214 g (0,534 mol) af den sekundære alkohol anbragt i en reaktionsbeholder, der indeholdt en opløsning af 0,7 l HCl (1,9N) og 0,87 l 1% myresyre i 1,5 l ethanol. Blandingen opvarmedes på vandbad i 30 minutter, hvorefter den blev filtreret, inddampet og behandlet med diethylether. Derefter blev den filtreret, tørret, opløst i 2 liter vand og behandlet med  $\text{NaHCO}_3$  (pH 7-8.) under omrøring. Det dannede bundfald blev skilt fra, udvasket med vand og omkrystalliseret fra methanol. Udbytte: 171 g (87%) af et produkt, hvis analyse viste god overensstemmelse med bruttoformlen  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ . Forbindelsens struktur blev bekræftet ved NMR.

De bemærkelsesværdige egenskaber af den omhandlede forbindelse fremgår af den følgende beskrivelse af farmakologiske eksperimenter:

1. Stabilisering på membran in vitro

- 5 I dette eksperiment undersøgte den stabiliserende virkning af forbindelsen på membranen af de røde blodlegemer hos kanner som beskrevet af W. Mikikits et.al., Nature 225, 1150-51 (1970), idet man bestemte hæmolyse-hastigheden under inkubation ved hypotoniske betingelser (phosphatpuffer 10 mM, pH 7,4, NaCl 5,5 g/l) ved 53°C. Forbindelserne, der skal afprøves, sættes til inkubationsområdet i forskellige koncentrationer, og hæmolyse-hastighederne sammenlignes til kontrol. Til sammenligning blev der tillige udført forsøg med phenylbutazon, der vides at have en lignende gunstig
- 10
- 15 virkning. Resultaterne er anført i følgende tabel, hvor OD angiver gennemsnitlig optisk densitet af tre prøver.



TABEL

Afprøvet koncentration mM	Phenylbutazon		den omhandlede forbindelse		Phenylbutazon		den omhandlede forbindelse	
	OD	% beskyttelse	OD	% beskyttelse	OD	% beskyttelse	OD	% beskyttelse
0	561	-	589	-	1290	-	1410	-
0,1	-	-	-	-	826	35	977	23
0,2	380	36	471	20	641	49	979	23
0,5	352	41	381	36	489	61	841	33
1	386	35	361	39	434	66	825	35
5	232	61	276	53	272	79	577	54
10	149	75	247	58	hæmo- lyse- ret	-	805	36
20	hæmo- lyse- ret	-	228	61	hæmo- lyse- ret	-	938	35

## 2. Variation af diurese hos normale dyr

Den omhandlede forbindelse bevirker en selektiv diurese, der er eftervist hos rotter og mus. Disse eksperimenter har vist en meget gunstig eliminationshastighed af natrium i forhold til kalium, hvilket er af stor betydning ved diurese. For rotternes vedkommende er, sammenlignet med 5 kontroldyr, forholdet Na/K over 200%, enten for forbindelsen selv eller dens farmaceutiske acceptable salte. Tilsvarende resultater blev fundet ved lignende eksperimenter med mus, som det vil blive nærmere beskrevet i det følgende:

10 Idet man går frem som beskrevet af I.R. Boissier et.al.,  
Thérapie XXII, 137-147 (1967), søger man at bestemme de  
orale doser af den omhandlede forbindelse og af kontrolfor-  
bindelsen furosemid (4-chlor-N-furfuryl-5-sulfamoylanthra-  
nilsyre), som hos rotter giver en diurese på omkring 200%.  
15 Et første forsøg gennemføres med 3 grupper på hver fire dyr  
(en kontrolgruppe og en gruppe for hver af de 2 ovennævnte  
forbindelser). Efter bestemmelse af de pågældende doser  
20  $\sqrt{209}$  mg/kg for den omhandlede forbindelse (eksakt diurese  
196%) og 13 mg/kg for furosemid (eksakt diurese 201%) gennem-  
fører man forsøget med 3 grupper på hver otte dyr.

I de to behandlede grupper sammenligner man variationerne i eliminationshastighederne af natrium især i forhold til kaliumioner samt forholdet mellem elimineret natrium og kalium i de to tilfælde. For en diurese på 201% med furosemid er eliminationen af natrium 136% i forhold til kontrolgruppen, eliminationen af kalium er 44% i forhold til kontrolgruppen, og forholdet Na/K er 141% i forhold til kontrolgruppen. For forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen med en diurese på 196% er de tilsvarende resultater 198%, 22% og 202%.

30 3. Beskyttelse imod nephritis fremkaldt af glafemin eller tetracyclin.

Man går frem som beskrevet af S. Dechezleprêtre og

P. Lechat, Arch.Int.Pharmacodyn.213, 170-176 (1975) og bestemmer beskyttelsen af nyrene hos rotter imod hypercreatininemi og hyperazotemi fremkaldt af nephritis. Når der er tale om nephritis fremkaldt af glafemin, yder den omhandlede forbindelse ved oral indgivelse en beskyttelse på 55% med hensyn til hyperazotemi og 60% med hensyn til hypercreatininemi. Der opnås således en beskyttelse, som kan sammenlignes med hepanephrol (henholdsvis 56% og 62%). I tilfældet med nephritis fremkaldt af tetracyclin giver forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen en beskyttelse på henholdsvis 74% og 90%, mens hepanephrol er uden virkning.

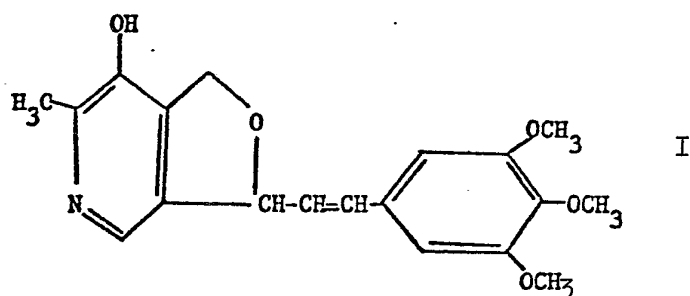
a) glafenin: Kontrolldyrene modtog 2 orale doser à 400 mg/kg med 24 timers mellemrum. Dyrene, som behandlede med forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen eller med hepanephrol, modtog 2 orale doser à 300 mg/kg indgivet 1 time før indgivelsen af glafenin.

b) tetracyclin: Her anvendtes samme procedure, idet dog indgivelsen af tetracyclin foregik intravenøst i doser på 30 mg/kg.

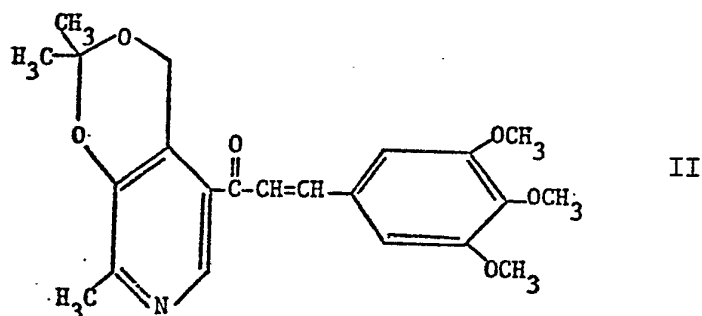
P a t e n t k r a v:

---

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-3-(3',4',5'-trimethoxystyryl)-6-methyl-7-hydroxy-furo- $\overline{3,4}$ - $\underline{c}$ pyridin med formel I



k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer ketonen med formel II



med natriumborhydrid til opnåelse af den tilsvarende sekundære alkohol, fraseparerer isopropyliden-gruppen med en alkoholisk opløsning af myresyre og saltsyre og behandler det herved dannede produkt med natriumhydrogencarbonat.

Fremdragne publikationer:

---