
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8005609**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Derivaten van oxayohimbaancarbonsuur, de bereiding hiervan en de toepassing van deze derivaten in geneesmiddelen.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D491/22, A61K31/475.
- ⑦1 Aanvrager: Société Anonyme dite: Synthelabo te Parijs.
- ⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octroobureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8005609.
- ②2 Ingediend 10 oktober 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 11 oktober 1979.
- ③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7925353 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 14 april 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvrager: Synthelabo, Parijs, Frankrijk.

Korte aanduiding: Derivaten van oxayohimbaancarbonsuur, de bereiding hiervan en de toepassing van deze derivaten in geneesmiddelen.

5

De uitvinding heeft betrekking op derivaten van oxayohimbaancarbonsuur. De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het bereiden van deze derivaten en op geneesmiddelen waarin deze derivaten als actieve component zijn toegepast. Verder heeft de uitvinding ook betrekking op de zure additiezouten van deze derivaten met farmaceutisch acceptabele zuren.

De derivaten van oxayohimbaancarbonsuur volgens de uitvinding worden hierdoor gekenmerkt, dat ze overeenkomen met formule 1, aangegeven op het formuleblad, waarin

15

R_1 een waterstofatoom is, een alkoxy-carbonylradicaal met 1-4 koolstofatomen, een fenoxycarbonylradicaal waarvan de fenylgroep een halogeenatoom of een nitrogroep kan bevatten, een acylradicaal met 1-4 koolstofatomen, of een alkoxy-carbonylalkylradicaal waarbij zowel de alkoxygroep als de alkylgroep 1-4 koolstofatomen hebben,

20

R_2 is een hydroxyradicaal, een OMe-radicaal waarbij Me een alkalimetaal of aardalkalimetaal is, een alkoxyradicaal met 1-4 koolstofatomen dat recht of vertakt is, een cycloalkylalkoxyradicaal waarbij de cycloalkylgroep 3-6 koolstofatomen heeft en de alkoxygroep 1-4 koolstofatomen, een cycloalkoxyradicaal met 3-6 koolstofatomen, een aminoradicaal, een alkylaminoradicaal met 1-4 koolstofatomen, een dialkylaminoradicaal waarbij de alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft of een cycloalkylaminoradicaal met 3-6 koolstofatomen,

25

met uitzondering van de verbindingen waarbij R_1 is waterstof en R_2 is CH_3O of OH .

30

De zure additiezouten van de verbindingen met formule 1 op basis van farmaceutisch acceptabele zuren, zijn ook verbindingen die begrepen moeten worden binnen het kader van de uitvinding. Ter bereiding van de bovenvermelde derivaten wordt uitgegaan van raubasine of ajmalicine waarbij R_1 is H en R_2 is OCH_3 .

35

Als uitgangsstof kan men ook een kwaternaire base gebruiken die pseudo-aromatisch is zoals serpentine en deze stof reduceren door katalytische hydrogenering of door een reactie met een alkalimetaalboorhydride tot een tetrawaterstofverbinding.

8005609

De verbindingen die bij voorkeur worden toegepast volgens de uitvinding zijn die stoffen waarbij R_1 een alkoxy-carbonylradicaal is of een alkoxy-carbonylalkylradicaal.

De derivaten volgens de uitvinding worden bij voorkeur als
5 volgt bereid.

Het zuur met formule 1 (R_1 is H en R_2 is OH) wordt bereid door uit te gaan van raubasine (R_1 is H en R_2 is CH_3O) door verzeppen. Men kan de esters met formule 1 verkrijgen volgens bekende werkwijzen met name door directe verestering van het zuur, door een reactie tussen
10 het zuurchloride en alcohol R_2H of een van de alkalische basen, of door trans-verstering van raubasine.

Men krijgt verbindingen met formule 1, door uit te gaan van het zuur met formule 1, waarbij R_1 is H en R_2 is OH of van een van de functionele derivaten door amidificering volgens bekende wijzen.

15 De verbindingen met formule 1, met een radicaal R_1 dat niet gelijk is aan waterstof kan worden verkregen door uit te gaan van verbindingen met formule 1, waarin R_1 is waterstof door een reactie uit te voeren van de verbinding met een alkoxy-carbonylhalogenide of alkoxy-carbonylalkylhalogenide-, hetgeen betekent dat men het anion vormt van
20 raubasine door bijvoorbeeld het oplossen van de base in dimethylformamide en de reactie hierop van natriumhydride waarna men de verbinding R_1X (waarbij X is Cl of Br) toevoegt. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 0-20 °C.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de
25 volgende voorbeelden, waarbij de IR- en NMR-spectra de structuren bevestigen van de verkregen verbindingen.

Voorbeeld I

1-ethoxycarbonylmethyl-16,17-didehydro-19 α -methyloxayohim-
baan-16-methylcarboxylaat, overeenkomend met formule 1, waarbij R_1 is
30 $CH_2COOCH_2CH_3$ en R_2 is CH_3O .

Aan 6 g raubasine (ajmalicine) opgelost in 100 ml droge di-
methylformamide werd 1,8 g natriumhydride toegevoegd onder roeren en
onder argon. Na 50 minuten voegde men binnen 10 minuten toe 3,7 ml
35 chloorethylacetaat met behulp van een broomampul onder roeren onder argon
en bij een temperatuur van ongeveer 10 °C. Na 20 minuten werd een neerslag
gevormd waarna men 500 ml water toevoegde en het neerslag affiltreerde.

Het neerslag werd opgelost in 200 ml methyleenchloride, gewas-

8005609

sen met water, gedroogd over natriumsulfaat en ingedampt tot droog.

Het verkregen product werd herkristalliseerd uit methanol en had een smeltpunt van 203 °C. De optische rotatie $[\alpha]_D^{25} = -116,6^\circ$ (c=1 in CHCl₃).

5 Andere verbindingen volgens de uitvinding zijn vermeld in de volgende tabel waarbij een werkwijze is toegepast volgens voorbeeld I.

Hierbij zijn verbindingen verkregen met formule 1, waarbij de betekenis van R₁ en R₂ zijn aangegeven in de tabel.

10

| verbin- ding | R ₁ | R ₂ | vorm | smelt- punt (°C) | $[\alpha]_D^{25}$ |
|-----------------|--|---------------------------------|------|------------------------|---|
| 1 | COCH ₃ | CH ₃ O | HCl | 276 | -176,8 ° (c=0,2 in pyridine:CH ₃ OH=1:1) |
| 15 2 | COOCH ₃ | CH ₃ O | HCl | 228 | -155,4 ° (c=0,3 in CHCl ₃) |
| 3 | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ O | HCl | 260 | - |
| 4 | COOC ₃ H ₇ | CH ₃ O | HCl | 251 | -155 ° (c=0,6 in CHCl ₃ :CH ₃ OH=1:1) |
| 5 | formule 2 | CH ₃ O | HCl | 279 | -145 ° (c=0,2 in CHCl ₃ :CH ₃ OH=1:1) |
| 6 | CH ₂ COOC ₂ H ₅ | CH ₃ O | base | 203 | -116,6 ° (c=1 in CHCl ₃) |
| 20 7 | H | C ₄ H ₉ O | HCl | 300 | -9,5 ° (c=0,8 in CH ₃ OH) |
| 8 | H | NHC ₂ H ₅ | HCl | 267-268 | -28,7 ° (c=1,7 in CH ₃ OH) |
| 9 | COOCH ₃ | NHC ₂ H ₅ | base | 168-169 | -192,7 ° (c=0,7 in CH ₃ OH) |

25

30

De verbindingen volgens de uitvinding werden ook onderworpen aan farmacologische proefnemingen.

De toxiciteit van de verbindingen werd bepaald door intraperitoneale toediening aan muizen. De DL₅₀-waarde varieerde van 300 tot 1000 mg/kg.

35

De verbindingen zijn ook onderworpen aan een hypobare anoxy-test. Hiertoe werden muizen van de soort CD1 gehouden in een at^m mosfeer die verarmd was aan zuurstof door een partiële verlaagde druk te bewerkstelligen van 190 mg kwik, hetgeen overeenkomt met een atmosfeer van

8005609

5,25% zuurstof.

De overlevingstijd van deze dieren werd genoteerd. Deze tijd wordt verbeterd met behulp van middelen die in staat zijn om de opname van zuurstof via het weefsel te bevorderen met name de zuurstof die wordt opgenomen via de hersenen. De onderzochte verbindingen werden toegediend in meerdere doseringen, hetgeen intraperitoneaal kon plaats hebben op een tijdstip 10 minuten voordat het experiment werd uitgevoerd. De procentuele verbeteringen van de overlevingstijd ten opzichte van de waarden die verkregen zijn met vergelijkende dieren zijn berekend. De gemiddelde actieve dosering (DAM), hetgeen een dosering is die de overlevingstijd met 100% verbetert, werd grafisch bepaald. De DAM-waarde van de verbindingen volgens de uitvinding varieert van 10-60 mg/kg bij intraperitoneale (i.p.) toediening.

De farmacologische onderzoeken van de verbindingen volgens de uitvinding geeft aan dat deze actief zijn bij de hypobare anoxy-experimenten bij muizen terwijl de verbindingen slechts weinig toxisch zijn.

De verbindingen volgens de uitvinding hebben een anti-anoxy (het opheffen van zuurstofgebrek) werking en kunnen worden gebruikt voor therapeutische doeleinden voor het behandelen van problemen met betrekking tot het slapen, met name voor het bestrijden van problemen die samenhangen met beschadigingen van de hersenen en bij sclerose cerebrale bij het ouder worden, evenals voor het behandelen van klachten die samenhangen met craniale trauma en het behandelen van depressieve toestanden.

Zodoende heeft de uitvinding eveneens betrekking op farmaceutische samenstellingen die de bovenvermelde verbindingen met formule 1 of de zouten hiervan bevatten als actieve stoffen samen met hulpstoffen die het middel geschikt maken voor toediening met name orale of parenterale toediening. De dagelijkse dosering kan liggen tussen 10 en 200 mg.

30

-conclusies-

80 05 60 9

CONCLUSIES:

1. Derivaten van oxayohimbaancarbonzuur, met het kenmerk, dat deze overeenkomen met formule 1, aangegeven op het formuleblad, waarbij

5 R_1 een waterstofatoom is, een alkoxy-carbonylradicaal met 1-4 koolstofatomen, een fenoxycarbonylradicaal waarvan de fenylgroep een halogeenatoom of een nitrogroep kan bevatten, een acylradicaal met 1-4 koolstofatomen, of een alkoxy-carbonylalkylradicaal waarbij zowel de alkoxygroep als de alkylgroep 1-4 koolstofatomen hebben,

10 R_2 is een hydroxyradicaal, een OMe-radicaal waarbij Me een alkalimetaal of aardalkalimetaal is, een alkoxyradicaal met 1-4 koolstofatomen dat recht of vertakt is, een cycloalkylalkoxyradicaal waarbij de cycloalkylgroep 3-6 koolstofatomen heeft en de alkoxygroep 1-4 koolstofatomen, een cycloalkoxyradicaal met 3-6 koolstofatomen, een aminoradicaal, een alkylaminoradicaal met 1-4 koolstofatomen, een dialkylaminoradicaal waarbij de alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft of een cycloalkylaminoradicaal met 3-6 koolstofatomen,

15 met uitzondering van de verbindingen waarbij R_1 is waterstof en R_2 is CH_3O of OH.

20 2. Additiezouten van de verbinding met formule 1, verkregen met behulp van therapeutisch acceptabele zuren.

3. Derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 een alkoxy-carbonyl of alkoxy-carbonylalkylradicaal is.

25 4. Derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat dit 1-methoxycarbonyl-16,17-didehydro-19 α -methyloxayohimbaan-16-methylcarboxylaat is.

5. Werkwijze voor de bereiding voor de verbindingen met formule 1, met het kenmerk, dat men het zuur met formule 1, waarbij R_1 is H en R_2 is OH bereidt door uit te gaan van raubasine (R_1 is H en R_2 is CH_3O) door verzeppen en daarna de esters met formule 1 volgens bekende werkwijzen bereidt door de directe verestering van het zuur, waarbij een reactie wordt bewerkstelligd tussen het zuurchloride en de alcohol R_2H of met een alkalimetaalzout, of door trans-verestering van raubasine, en men de amides met formule 1 bereidt door uit te gaan van het zuur met
30 formule 1, waarbij R_1 is H en R_2 is OH of van een van de functionele derivaten hiervan door amidificatie op bekende wijze en men de verbindingen met formule 1 bereidt, waarbij een radicaal R_1 niet gelijk is aan waterstof door uit te gaan van de verbindingen 1, waarbij R_1 is water-
35

stof en een reactie wordt bewerkstelligd van de verbinding met een halogenide R_1X waarbij men het anion van raubasine bereidt door bijvoorbeeld de base op te lossen in dimethylformamide door de inwerking van natriumhydride waarbij men vervolgens de verbinding toevoegt met formule R_1X

5. waarbij X is Cl of Br.

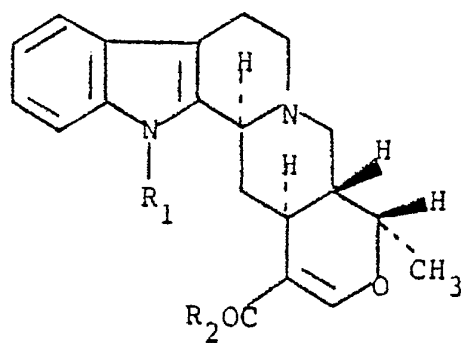
6. Geneesmiddel, met het kenmerk, dat men de actieve verbinding zoals beschreven in conclusie 1-4 mengt met hiertoe geschikte hulpstoffen.

10. Eindhoven, september, 1980

8005809

FORMULEBLAD:

1.



2.

