
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8202467

Nederland

⑱ NL

- ⑤4 **Oraal-effectieve aporfineverbindingen.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07D 491/056, A61K31/335, A61K31/47, C07D 317/58.
- ⑦1 Aanvrager: Northeastern University te Boston, Massachusetts, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8202467.
 - ②2 Ingediend 17 juni 1982.
 - ③2 Voorrang vanaf 18 juni 1981, 8 februari 1982, 17 maart 1982, 17 maart 1982, 18 mei 1982.
 - ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
 - ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 274772 , 346841 , 358917 , 358918 , , 379557 .
 - ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 17 januari 1983.

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

Oraal-effectieve aporfineverbindingen

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op aporfineverbindingen met farmaceutische activiteit die oraal effectief zijn.

Vele aporfineverbindingen bezitten een therapeutische activiteit. Zo hebben apomorfine (APO en N-n-propylnorapormorfine (NPA) een krachtige en selectieve werking op centrale en andere dopamine-receptorplaatsen. Dergelijke aporfineverbindingen worden klinisch toegepast, in het bijzonder voor neurologische en psychiatrische storingen, maar hun klinisch gebruik is beperkt door hun geringe orale biologische bruikbaarheid en kortdurende werking.

Volgens de uitvinding kan een aporfineverbinding met twee naburige hydroxygroepen aan een aromatische kern en die bij subcutane of intraperitoneale toediening een therapeutische effect heeft in een oraal-effectieve therapeutische verbinding worden omgezet door de hydroxygroepen te overbruggen onder vorming van een dioxygroep, zoals bij voorbeeld methyleen-dioxy. De dioxygroep wordt in vivo gesplitst en levert de verbinding met twee naburige hydroxygroepen.

Therapeutische aporfineverbindingen met de aangegeven structuur zijn voor de uitvinding bijzonder bruikbaar en worden in een oraal effectieve therapeutische samenstelling omgezet, die in vivo wordt gesplitst en de verbinding met de twee naburige hydroxygroepen vrijgeeft, zie formuleblad, formules 1A en 1B, waarin R_1 een lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager alkynyl is,

R_4 waterstof, hydroxy, $-O-R_5$ of $-O-\underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-R_5-$ is, waarin R_5 methyl en lager alkyl is en R_2 en R_3 waterstof, methyl en R_1 zijn.

De uitvinding is algemeen bruikbaar voor dopamine-agonisten die twee hydroxygroepen op naburige plaatsen aan een aromatische kern bezitten en die een dopamine-agonistactiviteit bezitten wanneer zij subcutaan of intraperitoneaal worden toegediend. Dergelijke verbindingen omvatten niet alleen aporfineverbindingen, maar tevens niet-aporfineverbindingen, zoals bij voorbeeld verbindingen met de structuur 2A van het formuleblad, waarin

R₁ en R₂ waterstof, methyl en lager alkyl zijn,
structuur 2B van het formuleblad, waarin

R₁ en R₂ waterstof, methyl en lager alkyl zijn, alsmede
structuur 2C van het formuleblad, waarin

5 R₁ en R₂ waterstof, methyl en lager alkyl zijn.

Verder worden volgens de uitvinding aporfineverbindingen beschreven die oraal effectief zijn ter behandeling van neurologische en psychiatrische storingen. Tevens worden aporfineverbindingen beschreven die effectief zijn ter preventie en behandeling van duodenale ulcera en die
10 oraal, subcutaan of peritoneaal kunnen worden toegediend. Voorkeursvoorbeelden van deze nieuwe verbindingen en dioxygroepen hebben de structuren 3 en 4 van het formuleblad, resp. de verbinding en de dioxygroep, waarin

R₁ een lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd
15 cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager alkynyl is en

R₂ en R₃ waterstof, methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager-alkynyl voorstellen,
20 alsmede farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan.

In het bijzonder is gevonden dat (-)-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine bijzonder effectief is bij orale toediening ter preventie
25 en behandeling van duodenale ulcera en bij de behandeling van psychiatrische en neurologische storingen. Tevens is gevonden, dat de methyleendioxygroep een bijzonder effectieve dioxygroep is. Aangenomen wordt, dat de verbindingen volgens deze uitvinding in vivo worden omgezet in de dihydroxyverbinding en oraal effectief en langdurig werkzaam zijn.

30 Zoals hierin toegepast, betekent de term "lager alkyl" verzadigde monovalente, alifatische groepen, met inbegrip van rechte en vertakte groepen met 2-6 koolstofatomen, zoals geïllustreerd maar niet beperkt door ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec.-butyl, amyl of hexyl.

Als hierin toegepast, betekent de term "lager alkenyl" monovalente,
35 alifatische groepen met 3-7 koolstofatomen, die ten minste één dubbele binding bevatten en die hetzij recht of vertakt zijn en die worden geïllustreerd, maar niet beperkt door 1-(2-propenyl), 1-(3-methyl-2-propenyl), 1-(1,3-dimethyl-2-propenyl) of 1-(2-hexenyl).

8202467

Als hierin toegepast, betekent de term "lager alkynyl" monovalente, alifatische groepen met 3-7 koolstofatomen, die ten minste één drievoudige binding bevatten en die recht of vertakt zijn, zoals geïllustreerd, maar niet beperkt door 1-(2-propynyl), 1-(1-methyl-2-propynyl) of 1-(2-heptynyl).

5 Als hierin toegepast, betekent de term "cycloalkyl" cyclische verzadigde, alifatische groepen met 3-8 ringkoolstofatomen, zoals geïllustreerd, maar niet beperkt door cyclopropyl, cyclobutyl, 2-methylcyclobutyl, cyclohexyl, 4-methylcyclohexyl of cyclo-octyl.

Als hierin toegepast, betekenen de termen "fenyl-lager alkyl, fenyl-
10 lager-alkenyl en fenyl-lager-alkynyl" monovalente groepen, die uit een fenylkern bestaan, gebonden aan de rest van het molecuul via resp. een divalente lagere alkyleengroep met 1-4 koolstofatomen, zoals geïllustreerd, maar niet beperkt door methyleen, 1,1-ethyleen, 1,2-ethyleen, 1,3-propyleen, 1,2-propyleen, of 1,4-butyleen; of door een divalente lagere alkynyleen-
15 groep met 2-4 koolstofatomen, zoals geïllustreerd, maar niet beperkt door 1,2-ethynyleen, 1,3-propynyleen, 1,3-(1-butynyleen), enz.. Bovendien kan de benzeenring van dergelijke fenyl-lagere-alkyl-, fenyl lagere alkenyl- en fenyl-lagere alkynylgroepen gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten gekozen uit lager alkyl, lager alkoxy, halogeen (chloor, broom,
20 jodium of fluor), nitro, lager alkylmercapto, methyleendioxy en trifluor-methyl.

Geschikte zuuradditieozouten zijn afgeleid van diverse zuren, zoals mierzuur, azijnzuur, isoboterzuur, α -mercaptopropionzuur, appelzuur, fumarzuur, barnsteenzuur, succinnamzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, melk-
25 zuur, benzoëzuur, 4-methoxybenzoëzuur, ftaalzuur, antranilinezuur, 1-naftaleencarbonzuur, kaneelzuur, cyclohexaancarbonzuur, amandelzuur, tropinezuur, crotonzuur, acetyleendicarbonzuur, sorbinezuur, 2-furancarbonzuur, cholinezuur, pyreencarbonzuur, 2-pyridinecarbonzuur, 3-indoazijnzuur, chininezuur, sulfonzuur, methaansulfonzuur, benzeensulfienzuur, butylarson-
30 zuur, p-tolueensulfonzuur, benzeensulfonzuur, butylarsonzuur, diëthylfosfienzuur, p-aminofenylarsinezuur, fenylstibinezuur, fenylfosfienzuur, methylfosfienzuur, fenylfosfienzuur, fluorwaterstofzuur, chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, perchloorzuur, salpeterzuur, zwavelzuur, fosforzuur, cyaanwaterstofzuur, fosfowolframzuur, molybdeenzuur,
35 fosfomolybdeenzuur, pyrofosforzuur, arseenzuur, picrinezuur, picrolonzuur, barbituurzuur, boriumtrifluoride, enz.

Dopamine-agonistactiviteit.

Met betrekking tot de dopamine-agonistactiviteit werden de verbindingen van deze uitvinding beproefd op het stereotypische knaaggedrag van ratten volgens de techniek, beschreven in Baldessarini R.J. (Walton I.G. 5 en Borgman R.J. 1976), "Prolonged apomorphine-like behavioral effects of apomorphine-esters". *Neuropharmacology* 15, 471). In sommige ratten werd het voorste hersenweefsel onderzocht na toediening van (-)-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine (MDO-NPA) op de aanwezigheid van vrije N-n-propylnorapormorfine (NPA) volgens een gevoelige en specifieke vloeistof-10 chromatografiemethode met hoog rendement met elektrochemische detectie (HPLC/ec). (Westerink B.H.C. en Horn A.S. 1979 "Do neuroleptics prevent thepenetration of dopamine agonists into the brain" *Eur. J. Pharmacol.* 58, 39). De resultaten worden aangegeven in tabel A.

De verbindingen van deze uitvinding zijn zeer actief wat betreft het 15 induceren van een stereotypische gedrag in vivo bij orale toediening.

MDO-NPA bij doseringen boven 2 micromol/kg (i.p.) (ongeveer 0,68 mg/kg) produceerde dosis-afhankelijke toenemingen in de algemene bewegingsactiviteit, MPA en APO oefenen soortgelijke of analoge effecten op de bewegingsactiviteit uit, bij verhoogde scores bij doses boven 2 micromol/kg, 20 maar zonder significant effect bij lagere doses. In tegenstelling daarmee induceerde MDO-NPA de inhibering van de bewegingsactiviteit bij doses onder 2 micromol/kg, waarbij een maximum-effect werd aangetroffen bij 0,3 micromol/kg (ongeveer 0,1 mg/kg). Tevens induceerde MDO-NPA alleen een sterke katalepsie bij doses, die soortgelijk waren aan die welke de 25 algemene activiteit inhieerden, met weer een maximaal effect bij 0,3 micromol/kg i.p. (bij dezelfde molaire doses produceerden resp. NPA en APO slechts 15% en 7% meer stereotypie dan MDO-NPA; N = 12). Aldus had MDO-NPA een duidelijk dubbelfasig activiteitspatroon, waarbij lage doses een significante bewegingsremmende en kataleptische effecten tot stand brachten, 30 die gelijken op die van een klassiek neurolepticum, terwijl bij hogere doses opwekkende en stereotypie-gedragpatronen tot stand werden gebracht, zoals verwacht van een typerende DA-agonist, zoals APO of NPA.

De duur van de stereotypische gedragseffecten van MDO-NPA overtroffen die van NPA bij doses boven 1 μ mol/kg i.p. terwijl MDO-NPA een gelijk-35 blijvende toename van de werkingsduur bij toegenomen doses vertoonde.

De duur van de gedragsinwerking van NPA was ongeveer gelijk aan of iets groter dan die van APO en zowel NPA toonden veel minder neiging wat betreft

de toeneming van de duur van de werking bij toenemende dosis, zoals bij MDO-NPA.

Bij evaluatie van andere derivaten van NPA of APO, met substituenten aan de methyleenkoolstof of een elektronenonttrekkende groep, zoals
5 een nitro-functie op de 8-plaats, vertoonde MDO-APO betrekkelijk zwakke en zich niet-herhalende prikkelingseffecten bij een hoge dosis (10 mg/kg i.p.) en geen significante gedragseffecten na orale toediening (1-5 mg/kg).

Meting van de biologische activiteit.

Mannetjes Sprague-Dawley (Charles River Labs) ratten (in het begin
10 175-200 g) werden met 4 in een kooi gebracht met vrije toegang tot voer en water, onder een gererelde belichting (van 7 uur 's ochtends tot 7 uur 's avonds) bij een constante temperatuur van 21-23°C en een ingestelde vochtigheid (40-50%). De aporfinen werden, zoals hierna beschreven, vers opgelost in 1 m M citroenzuur gemengd met 0,9% (w/v pekel) (1:4 vol), toe-
15 gediend; dit oplosmiddel werd tevens toegepast als een drager (placebo)-controle. Haloperidol werd in hetzelfde medium toegediend; 2-diëthylaminoethyl-2,2-difenyvaleriaat HCL (SKF-525-A) werd in pekel toegediend.

De bewegingsactiviteit werd geëvalueerd door toepassing van een af-
drukkende elektronische activiteitsmonitor (EAM, Stoelting Co. Chicago,
20 TL) met een geluids-gedempte kamer, typerend gedurende 60 minuten, zoals eerder beschreven (Stewart, Campbell, Sperk en Baldessarini, 1979, Psychopharmacology 60 281-289; Campbell en Baldessarini, 1981a, Psychopharmacology 73:219-222.

Stereotypisch gedrag werd geëvalueerd door een geschoolde waarnemer
25 volgens een waarderingsschaalmethode als eerder vermeld (Campbell en Baldessarini, 1981a). In het kort waren de beoordelingen als volgt:

- 0, geen stereotypie, normale bewegingen;
- 1, discontinu snufferen, verminderde bewegingen;
- 2, continu snuffelen, slechts periodieke exploitaties;
- 30 3, continu snuffelen, bewegingen met de bek, niet-frequente exploratieve activiteit.

De beoordelingen werden elke 10 minuten gemaakt door een 30 seconden durende waarneming, meestal gedurende 60 minuten (maximale score = 18,0/uur).

35 Katalepsie werd bepaald als in detail elders beschreven (Campbell en Baldessarini, 1981a; 1981b, Life Sciences 29, 1341-46). In het kort werden de ratten elke 10 minuten geëvalueerd door met een stopwatch de duur

8202467

van een abnormale houden te bepalen, waarbij zij hun voorpoten op een 1 cm diameter stalen staaf evenwijdig aan en 8 cm boven de bank hielden, zodat de rat in feite op zijn achterpoten rustte; 60 seconden werd als een maximum genomen, waarbij bijna alle normale niet-behandelde ratten minder dan 5 5 seconden op de staaf bleven. De beoordelingen werden als volgt gemaakt:

0 blijft op de staaf 0-10 seconden;

1 10-29 seconden;

2 30-59 seconden;

3 60 seconden.

10 Aldus was in de typerende 60 minuten durende test de maximale score 18,0.

In al deze proeven met uitzondering van die waarbij het tijdsverloop van de geneesmiddeleffecten werden geëvalueerd, werd aan de ratten een injectie van een drager gegeven, waarna men hen 15 minuten liet rusten 15 om zich aan te passen aan niet-specifieke opwekkingseffecten, vóórdat een tweede injectie van de proefverbinding (of placebo) werd gegeven, waarna onmiddellijk het onderzoek van het gedrag begon. De gedragsgegevens werden geëvalueerd door de Student's t-proef en worden steeds uitgedrukt als gemiddelde \pm SEM.

20 De volgende tabellen illustreren gegevens volgens welke de verbindingen van deze uitvinding ten aanzien van hun dopamineagonist-activiteit werden geëvalueerd. Tabel A geeft een vergelijking van de toedieningsroute en het stereotypische gedrag van MDO-NPA en andere aporfinen. Tabel B geeft de effecten aan van een microsomale oxydase-remmer op de gedragseffecten 25 van lage en hoge doses van MDO-NPA. In tabel C worden de effecten van haloperidol op een stereotypische gedrag geïnduceerde MDO-NPA geëvalueerd. Tabel D geeft een vergelijking van de kenmerken van NPA en MDO-NPA. Tabel F geeft een vergelijking van MDO-NPA en analogen wat betreft het stereotypische gedrag en de bewegingsactiviteit.

T A B E L A

Toedieningsroute en stereotypische respons op MDO-NPA en andere aporfijnen

Middel	Stereotypie score			Duur van het effect (min)		
	(1 mg/kg)	P.O.	S.C.	I.P.	P.O.	S.C.
5 MDO-NPA	17,0 \pm 1,2	17,5 \pm 0,4	16,5 \pm 0,8	112 \pm 20	106 \pm 10	116 \pm 12
NPA	0	17,5 \pm 0,8	17,5 \pm 1,0	0	72 \pm 6	70 \pm 10
APO	0	17,5 \pm 0,4	16,5 \pm 2,4	0	70 \pm 5	72 \pm 12

De gegevens zijn gemiddelde waarden \pm SEM voor N = 6 ratten per groep waaraan elk doses van aporfine (1 mg/kg of bij benadering 3 μ mol/kg) volgens orogastrische intubatie (P.O.) of subcutane (S.C.) of intraperitoneale (I.P.) injectie werden toegediend. De stereotypie werd gedurende 1 uur beoordeeld, zoals eerder beschreven en de duur wordt als voltooid gedefinieerd, wanneer de tellingen daalden tot \leq 3 (uit een maximaal mogelijke score van 18).

15

T A B E L B

Effecten van microsomale oxydase inhibitor (SKF-525A) op gedragseffecten van lage en hoge doses MDO-NPA

Dosis MDO/NPA (mg/kg)	Controle		SKF-525A	
	Activiteit	Stereotypie	Activiteit	Stereotypie
20 0	409 \pm 36	0	422 \pm 28	0
0,05	190 \pm 20	ND	425 \pm 40 [≠]	ND
0,10	130 \pm 30	ND	415 \pm 29 [≠]	ND
0,20	260 \pm 33	ND	410 \pm 32 [≠]	ND
0,30	435 \pm 29	12,8 \pm 0,6	440 \pm 38	1,7 \pm 0,6 [≠]
25 1,0	ND	16,5 \pm 0,1	ND	0,8 \pm 0,2 [≠]
3,0	ND	16,2 \pm 0,9	ND	0,8 \pm 0,5 [≠]

De gegevens zijn gemiddelde waarden \pm SEM (N = 4-8 ratten per onderzoek). De dieren werden voorts behandeld met SKF-525A (40 mg/kg i.p.) of drager daarvan 30 minuten vóórdat MDO-NPA (in de aangegeven doses van 30 0-3 mg/kg i.p.) werd toegediend. De activiteit werd daarna elektronisch gedurende 1 uur nadat de lage doses van MDO-NPA (gegevens in tellingen/uur) werden toegediend, bewaakt of elke 10 minuten gedurende 1 uur nadat hogere

8202467

doses waren toegediend op stereotypie beoordeeld.

N.D. betekent "niet bepaald".

($\#$) betekent een significant verschil volgens de t-proef tussen controle en oxydase-inhibitor-vóórbehandelde ratten ($p < 0,01$). In een controleproef 5 werden de ratten voorbehandeld met SKF-525A (40 mg/kg, i.p.) of drager daarvan ($N = 6$) als beschreven, waarna NPA (3 mg/kg, i.p.) werd toegediend; de verkregen stereotypie-scores waren resp. $17,4 \pm 0,2$ vs $17,0 \pm 0,3$ voor de controles versus de oxydase-geïnhibeerde ratten, hetgeen geen significante effect van het geneesmiddel op de werkingen van NPA zelf aanduidt.

10

T A B E L C

Effecten van haloperidol op stereotypie gedrag, geïnduceerd door MDP-NPA

Haloperidol (mg/kg)	MDO-NPA (mg/kg)	
	0,3	1,0
0	$11,6 \pm 0,8$	$16,6 \pm 0,4$
15 0,3	$0,3 \pm 0,2^{\#}$	$0,5 \pm 0,2^{\#}$
1,0	$0,3 \pm 0,2^{\#}$	$1,2 \pm 0,4^{\#}$

Haloperidol of drager daarvan werd 30 minuten vóór MDO-NPA toegediend (beide opgelost in dezelfde citroenzuur-pekeldrager). De stereotypie werd gedurende 60 minuten als eerder beschreven beoordeeld. De gegevens 20 zijn gemiddelde SEM (stereotypie-scores, met 18 = maximum in 1 uur) voor $N = 6$ ratten/groep;

($\#$) geeft $p < 0,0001$ volgens de t-proef aan.

T A B E L D

Kenmerken van NPA en MDO-NPA. De gegevens betreffen de stimulering van cAMP in gestreepte rattenhomogenaten; inhibering van de binding van [³H]APO aan synaptosomale membranen van caudaal vlees; stereotypie-scores (maximaal mogelijke = 18,0); en cerebrale niveaus van NPA door HPLC/ec; (≠) p < 0,01.

<u>Toestand</u>		<u>$\bar{X} + SEM (N)$</u>
<u>Adenylaats cyclase stimulering (cAMP, pmol/bepaling)</u>		
	Controle (geen toevoeging)	2,38±0,14 (8)
10	NPA (50 μM)	5,67±0,28 (4) [≠]
	Mdo-NPA (100 μM)	2,92±0,32 (4)
	(1000 μM)	2,06±0,30 (4)
<u>IC₅₀ vs. [³H]APO binding (nM)</u>		
	NPA	2,5±0,2 (3)
15	MDO-NPA	850±85 (3)
<u>Stereotypie score gedurende 30 min na MDO-NPA (1 mg/kg)</u>		
	i.p.	16,5±1,2 (5)
	p.o.	15,5±1,6 (5)
<u>Cerebrale NPA (ng/g) 30 min na MDO-NPA (1 mg/kg)</u>		
20	i.p.	6,0±0,8 (3)
	p.o.	3,3±1,8 (3)

T A B E L E

Effecten van analogen van MDO-NPA op stereotypisch gedrag en bewegingsactiviteit.

5	Verbinding	Substituenten			Stereo- typie	Bewegin- gen
		R ₁	R ₂	R ₃		
	8-nitro-MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	H	4,4+2,5	74,4+9,8
	Methyl-ethyl MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃ CH ₂	31,5+1,9 [⊗]	ND
	Methyl-pentyl-MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄	11,1+5,7	86,1+22,3

(ND = niet bepaald)

10 De gegevens zijn gemiddelde waarden \pm SEM (N = 3-6 ratten/proef) voor effecten van 7 aporfineverbindingen (R = substituenten die aan de bovengenoemde structuur zijn gebonden). De volledige chemische namen voor alle verbindingen worden in "Methods" gegeven. De beoordelingen zijn uitgedrukt als percentage van de maximaal mogelijke score (100% = 18,0) van

15 stereotypie (placebo-geïnjecteerde blanco's leverden scores van 4,4 + 2,5%) en als percentage van de regeling van de bewegingsactiviteit (100% = 480+86 socres/uur). De gegevens worden gegeven voor een dosis 10 mg/kg (i.p.) hoewel doses van 1 en 5 mg/kg tevens werden onderzocht.

(⊗) MDO-APO leverde een significant effect ($p < 0,01$ volgens de t-proef)

20 wat betreft inhibering van de bewegingsactiviteit bij 10 mg/kg i.p., maar induceerde een zwakke en niet constante stereotypie (niet-statistisch significant); het methyl-ethyl-gesubstitueerde analoog van MDO-NPA had een zwakke stereotypie-activiteit, waarvan de inzet daarvan ongeveer 30 minuten was vertraagd en ongeveer 60 minuten duurde.

25 Anti-ulcerogene activiteit.

Cysteamine- of propionitril-geïnduceerde duodenale ulcera in de rat blijken geschikte modellen te zijn voor het bestuderen van de pathogenese van acute en chronische duodenale ulcerziekten, alsmede voor het testen van anti-ulcergeneesmiddelen op hun therapeutisch effect. Eerdere structuur-

30 activiteit, farmacologische en biochemische onderzoeken in deze laboratoria hebben tot de opvatting geleid, dat catecholaminen, in het bijzonder dopamine betrokken waren, in de pathogenese van experimentele duodenale ulcerziekten bij de rat. Een aanmerkelijke verandering in het optreden en de intensiteit van cysteamine-geïnduceerde duodenale ulcera werd gedemonstreerd

35 door de toediening van dopamine agonisten of antagonisten. Dopamine-agonis-

ten (bij voorbeeld broomcriptine of lergotril) hetzij in een vóór- of na-
behandeling toegediend, verminderden de intensiteit van de acute en chro-
nische duodenale ulcera en verminderden de afgifte van maagzuur bij rat-
ten, waaraan cysteamine of propionitril was toegediend. De chemische ge-
5 induceerde duodenale ulcervorming ging gekoppeld met veranderingen in de
gevoeligheid en het aantal dopaminereceptoren in de gastrische en duodena-
le mucosa en de musculaire propria. Farmacologische beperkingen van ver-
krijgbare krachtige dopamine-receptoragonisten, zoals apomorfine en N-n-
propylaporfine (NPA) zijn opvallend, kort van werking en hebben een slechte
10 orale biologische verwerkbaarheid. Gevonden is dat (-)-10,11-methyleen-
dioxy-N-n-propylnoraporfine (MDO-NPA) een unieke, oraal effectief en lang-
werkend apomorfinederivaat is, dat als een pro-drug van NPA blijkt te wer-
ken en activiteit op de dopaminereceptoren in de hersenen uitoefent.

Bij ratten, waaraan cysteamine was toegediend, veroorzaakt MDO-NPA
15 een significante preventie van experimentele duodenale ulcera. De cyste-
amine-geïnduceerde acute duodenale ulcera werden door MDO-NPA praktisch
in een dosis- en tijds-afhankelijke wijze verwijderd; een enkele hoge do-
sis van hetzij MDO-NPA of NPA was actief, terwijl een dagelijkse behande-
ling met kleine hoeveelheden praktisch de cysteamine-geïnduceerde duodena-
20 le ulcera wegnam. De dopamine-antagonist (+)-butaclamol verergerde de expe-
rimentele duodenale ulcera en keerde het gunstige effect van NPA en MDO-NPA
om.

De dopamine-agonist MDO-NPA blijkt een prominent anti-duodenaal ul-
cerogeen effect uit te oefenen. De werking daarvan is ongeveer 200 maal zo
25 krachtig als van de histamine H₂-receptorantagonist cimetidine, tienvoudig
meer actief dan andere dopamine-agonisten (bij voorbeeld broomcriptine,
lergotril) terwijl de activiteit identiek is aan in de natuur voorkomende
prostaglandinen, die tevens deze experimentele duodenale ulcer remmen.
Aldus is MDO-NPA een pro-drug met een oraal effectieve en langdurige acti-
30 viteit ten opzichte van dopaminereceptoren (bij voorbeeld in het duodenum
en/of hersenen). Het geneesmiddel of één van zijn analogen kan tevens kli-
nisch nuttig zijn voor de preventie en/of behandeling van duodenale ulcer-
ziekte.

Zoals blijkt uit de tabellen F en G vermindert oraal toegediend MDO-
35 NPA het optreden en de intensiteit van duodenale ulcera en de afgifte van
maagzuur.

Met betrekking tot de duodenale anti-ulcerogene activiteit werd de
verbinding (-)-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine MDO-NPA 1 x per

8202467

dag gedurende 7 dagen toegediend aan ratten vóór het toedienen van cysteamine-hydrochloride, dat duodenale ulcera induceert. Doseringen op het niveau van 50 of 100 microgram/100 g lichaamsgewicht werkten preventief tegen ulcera. Deze dosis is veel minder dan van elke andere bekende anti-ulcerverbinding, welke gewoonlijk worden toegediend in hoeveelheden van ten minste 0,2 mg/100 g lichaamsgewicht.

T A B E L F

Effect van MDO-NPA of NPA op cysteamine-geïnduceerde duodenale ulcer bij ratten

10	Groep	Voorbehandeling	Dosis (μ g/ 100 g)	Duodenale Ulcer	
				Optreden (Positief/totaal)	Intensiteit (Schaal: 0-3)
	1.	Controle	-	10/12	1.8
	2.	MDO-NPA	50	4/6	0.8
15	3.	"	100	3/6	0.5
	4.	NPA	50	2/9	1.1
	5.	"	100	6/9	0.9

De groepen bestonden uit 3-4 Sprague Dawley-wijfjesratten (160-180 g). Elke proef werd ten minste tweemaal herhaald en de resultaten van deze groepen werden samengevoegd. De dopamine-agonisten werden s.c. 1 x per dag gedurende 7 dagen vóór de toediening van cysteamine HCl (Aldrich) 28 mg/100 g p.o. 3 x met drie-urige intervallen toegediend. De dieren werden 48 uren na het duodenale ulcerogeen geofferd. De intensiteit van de duodenale ulcer werd geëvalueerd op een schaal van 0-3, waarin 0 = geen ulcer, 1 = oppervlakkige mucosale erosie, 2 transmurale necrose, diepe ulcer, 3 = geperforeerde of gepenetreerde duodenale ulcer. In de bovengenoemde tabel wordt MDO-NPA in vivo omgezet in NPA, bij voorbeeld N-n-propylnoraporfine.

T A B E L G

Effect van MDO-NPA op cysteamine geïnduceerde maagzuurafgifte

Voorbehandeling (A)	Beginafgifte (B)	1 uur	2 uren	3 uren	4 uren	5 uren	6 uren	7 uren	Totale afvoer (u Eq)
MDO-NPA (0-1 mg/100 g x 1 dag)	187+20	68+17	195+48	141+32	110+25	104+18	91+12	99+10	1043+102
	47+13 ^{####}	28+18	66+29	81+40	17+8 [*]	10+3 ^{###}	20+11 ^{###}	18+6 ^{####}	288+67 ^{####}
MDO-NPA (0,1 mg/100 g x 1 dag, 1 week)	120+36	29+10	66+21 [*]	36+9 [*]	14+6 ^{###}	17+7 ^{###}	18+14 ^{###}	9+4 ^{####}	306+62 ^{####}

(A) Tevens werden aan de ratten van alle groepen cysteamine HCl, 15 mg/100 g p.o. x 1, 30 minuten na (de laatste dosis van) MDO-NPA gegeven.

(B) Bij het openen van gastrische fistula.

* = P < 0,09; ### = P < 0,01; #### = P < 0,001

Specifieke voorbeelden van de uitvinding.

Voorbeeld I

Synthese van (-)-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine-HCl (MDO-NPA).

Een oplossing van (-)-N-n-propylnoraporfine-hydrochloride (NPA)
5 (2,0 g) in dimethylsulfoxyde (DMSO) (16 ml) en waterig NaOH (0,8 g in 8 ml water) werd behandeld met methyleenbromide (1,2 g) onder stikstof. Het resulterende mengsel werd gedurende 4 uren bij 80°C geroerd, gekoeld en in ijswater geschonken. Het aldus verkregen neerslag werd afgefiltreerd, gedroogd en met ethylacetaat geëxtraheerd. Verdamping van het gedroogde
10 extract gaf het ruwe produkt, dat door kolomchromatografie onder toepassing van silicagel en een mengsel van ethylavetaat en methyleenchloride (1:10 vol) als eluent werd gezuiverd. De aldus verkregen vrije base werd omgezet in het hydrochloridezout met etherhoudend HCl en leverde 0,75 g produkt (36%), smeltpunt 245-250°C (ontleding):

15 massaspectrum M^+ 307; $[\alpha]_{546}^{22}$ - 49,55 (c 0,44 g in MeOH). Elementair-analyse onthulde: C 99,7%; H 103,4%; N 97,3% van de verwachte waarden, berekend voor $C_{20}H_{21}NO_2 \cdot HCl$. Dit was de verbinding, die werd toegepast bij de evaluering van MDO-NPA.

Voorbeeld II

20 Synthese van (-)-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine (MDO-NPA) uit codeïne.

De syntheseschappen worden geïllustreerd door het reactieschema van het formuleblad, dat de verbindingen A, B, C, D, E en F weergeeft.

De eerste trap, die van de N-demethylering van codeïne (A) tot nor-
25 codeïne (B) is in de techniek bekend en kan op verschillende wijzen worden uitgevoerd. De procedure, beschreven door G.A. Brine, K.G. Boldt, C. Kinghart en F.I. Carroll in Organic Preparation and Procedures Int. 8
(3), 103-106 (1976) kan geschikt worden toegepast. Hierbij wordt gebruik gemaakt van methylchloroformaat ter vorming van het methylcarbamaat-tus-
30 senprodukt van (A) en daarna hydrazine om het carbamaat te splitsen in norcodeïne (B).

Alkylering van norcodeïne ter vorming van verbinding C kan worden uitgevoerd met n-propylchloride, bromide, jodide, p-tolueensulfonaat, enz. Het kan met verschillende geschikte oplosmiddelen worden uitgevoerd waar-
35 van sommige alcoholen zijn, zoals methanol, ethanol, propanol, methoxyethanol, enz. Basen kunnen worden toegevoegd als zuuracceptors, zoals pyridine, natrium- of kaliumcarbonaat of magnesiumoxyde. Voor illustratieve

doeleinden wordt n-propyljodide toegepast met ethanol als oplosmiddel in aanwezigheid van anhydrisch kaliumcarbonaat. Het N-n-propyl derivaat (C) wordt in kwantitatieve opbrengst verkregen.

Omlegging van N-n-propylnorapocodeine kan tot stand worden ge-
5 bracht door een behandeling met diverse sterke zuren, zoals de gebruikelijke anorganische zuren, bij voorbeeld zwavelzuur of waterstofchloride of met sulfonzuren, zoals methaansulfonzuur of p-tolueensulfonzuur. Methaansulfonzuur dat zowel als oplosmiddel en reactant kan worden toegepast, levert een geschikte uitvoeringsmethode waarbij zeer hoge opbrengsten van
10 het afgeleide apocodeine kunnen worden verkregen. Het tussenprodukt van deze uitvinding, verbinding D kan in opbrengsten van tot 98% worden verkregen.

Demethylering van verbinding D kan worden gerealiseerd onder toepassing van reactanten, zoals 48%'s waterig broomwaterstofzuur, broomwa-
15 terstofzuur in azijnzuur, boriumtrichloride of -tribromide, enz. De beste resultaten worden verkregen onder toepassing van boortribromide, zowel wat hogere opbrengsten (78%) als kwaliteit van het materiaal betreft. Boortribromide kan in verschillende oplosmiddelen worden toegepast, maar de voorkeur hebben chloroform, chloorbenzeen of methyleenchloride. De reactie
20 vergt slechts een korte periode van 15-60 minuten bij 0-20°C. De eindtrap, de vorming van een methyleenbrug tussen de twee fenolische hydroxyden, kan tot stand worden gebracht met methyleenchloride, -bromide of -jodide. Aprotische dipolaire oplosmiddelen, zoals dimethylformamide, N-methylpyrrolidon en dimethylsulfoxyde zijn bruikbaar. In het nu volgende voorbeeld
25 werd een fase-overdrachtsmethode toegepast, met methyleenchloride in aanwezigheid van alkali en met een kwaternaire ammoniumzoutverbinding als katalysator. De werkwijze werd het eerst toegepast op catecholen door A.P. Bashall en J.F. Collins in Tetrahydron Letters, nr. 40, blz. 3489-3490 (1975). De reactie verloopt bij ongeveer 100°C en is binnen 2 uren vol-
30 toid. Er wordt een 80%'s opbrengst van de gewenste verbinding F verkregen. Als kwaternair ammoniumzout kan men tetra-n-butylammoniumbromide, benzyltrimethylammoniumbromide, of een commercieel gemengd methyltrialkylammoniumchloride, bekend onder de handelsnaam Adogen 464, toepassen.

In de volgende voorbeelden van de bereiding van de verbindingen C,
35 D, E en F zijn alle temperaturen in graden Celcius.

Verbinding C

Een mengsel van 19,3 g (0,0678 mol) norcodeine, 13,3 g n-propyl-

8202467

jodide (0,078 mol), 11,74 g (0,085 mol) anhydrisch kaliumcarbonaat en 150 ml 95%'s ethanol werd onder reflux gedurende 25 uren geroerd. Water (300 ml) werd toegevoegd, de oplossing werd met 4 porties (150 ml; daarna 3 x 100 ml) chloroform geëxtraheerd en de extracten met anhydrisch magnesiumsulfaat gedroogd. Droogdampen gaf 22,15 g (100% opbrengst) van N-n-propylnorcodeïne als een heldere olie, die slechts één vlek $R_f \sim 0,7$ gaf bij TLC (silica met 10:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$).

Verbinding D.

N-n-propylnorcodeïne (22,15 g; 0,0678 mol) werd opgelost in 120 ml methaansulfonzuur en het mengsel onder stikstof bij 90-95°C (inwendige temperatuur) gedurende 1 uur geroerd. De oplossing werd gekoeld en verdund met 320 ml water, daarna geneutraliseerd met geconcentreerd ammoniumhydroxyde, pH 11, onder roeren en koelen. Er sloeg een vaste stof neer, die werd gefiltreerd, gewassen met water en in vacuum gedroogd bij 40°C tot een constant gewicht. Deze werd bij 127°C gesinterd en smolt daarna bij ca 185°C. TLC (silica met 20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) geeft een groene vlek R_f 0,9. Er werd 20,44 g (97,8% van de theorie) verkregen.

Wanneer door een te snelle toevoeging van ammoniak het neerslag olie-achtig werd, werd de olie met chloroform geëxtraheerd en het chloroform met achtereenvolgende porties van een natriumcarbonaatoplossing geschud tot al het lage R_f -materiaal, dat op de TLC-plaat was verdwenen. Het hydrochloride werd kwantitatief gevormd door additie van een etherhoudend waterstofchloride-oplossing aan een chloroformoplossing van de base. Het werd bij 203°C gesinterd en smolt bij 215-222°C.

25

Verbinding E

Een oplossing van 2,0 g (0,0058 mol) N-n-propylnorapomorcodeïnehydrochloride in 15 ml methyleenchloride werd druppelsgewijze onder stikstof toegevoegd aan 17,4 ml van een 1 M oplossing van boortribromide (0,00174 mol; drie equivalenten), geroerd bij +5°C gedurende een periode van 10 minuten. Het koelen werd gestaakt en het roeren bij 20°C gedurende 1 uur voortgezet. De oplossing werd afgeschonken van een kleine hoeveelheid neergeslagen teer en 3,0 ml methanol werd langzaam onder roeren toegevoegd. Na 15 minuten werd overmaat anhydrische ether toegevoegd tot het neerslaan voltooid was. Het mengsel werd gedurende 1 uur op 0°C gehouden, het neerslag werd gefiltreerd en in vacuum gedroogd tot een constant gewicht, waarbij N-n-propylnorapomorfinehydrobromide (1,70 g; 78,0% van de theorie) als een kleurloze vaste stof werd verkregen; smeltpunt 270°C na

sinteren bij 260°. T.L.C. op silica in 7:1 CHCl₃/CH₃OH vertoonde slechts 1 vlek bij R_f = 0,7.

Verbinding F

Aan een mengsel van 6,9 g (0,04 mol) dibroommethaan, 5 ml water en 5 0,12 Adogeen 464 (0,00026 mol), krachtig geroerd en verhit onder reflux onder stikstof, werd een oplossing van 10,0 g (0,0265 mol) N-n-propylnorapomorfine-hydrobromide in 12,5 ml water toegevoegd en 7,4 g van een 50%'s oplossing van natriumhydroxyde werd langzaam gedurende een periode van 2 uren toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid, werd het reactiemengsel geroerd en gedurende een verder uur onder terugvloei koeling gekookt. Nadat methyleenchloride koelmiddel (10 ml) was toegevoegd, werd de oplossing met magnesiumsulfaat gedroogd en geadsorbeerd over een silicagelkolom. Elutie met methyleenchloride gaf het gewenste produkt. Etherhoudend waterstofchloride werd aan de hoofdfractie van de eluent toegevoegd tot het 15 neerslaan voltooid was. Bij drogen in vacuum werd 8,23 g (80,0% van de theorie) van het methyleendioxy-N-n-propylnorapomorfine-hydrochloride verkregen als een kleurloze vaste stof, smeltpunt 251-253°.

Voorbeeld III

Synthese van (-)-8-nitro-10,11-methyleendioxy-N-n-propylnorapomorfine-20 HCl-(8-nitro-MDO-NPA).

MDO-NPA (80 mg) werd in kleine porties aan 60% (volume) salpeterzuur (10 ml) onder roeren toegevoegd. Na 15 minuten werd een heldere oplossing gevormd die gedurende de nacht werd geroerd. Het reactiemengsel werd geneutraliseerd met waterig NaOH (4%, w/v) en uit ether geëxtraheerd. 25 Het etherhoudende extract werd met water gewassen, gedroogd met CaSO₄, gefiltreerd en drooggedampt. De vrije base werd omgezet in zijn hydrochloridezout door etherhoudende HCl toe te voegen met als opbrengst 15 mg produkt (55%), smeltpunt 225-229°C; M⁺ 352, 351 (M₁); 223 M₂C₂H₅; 277 (323-NO₂).

30 Elementair-analyse leverde C 100,3%, H 102,8%; N 100,1% van de waarden verwacht voor C₂₀H₂₀N₂O₄.HCl.

Voorbeeld IV

(-)-10,11-heptylideen-2-dioxy-N-n-propylnorapomorfine-HCl methyl-pentyl-MDO-NPA).

35 Een mengsel van NPA (1,0 g) en heptanon-2 (1,0 g) werd behandeld met P₂O₅ (1,0 g) bij 25°C en daarna gedurende 2 uren op 110°C verhit. De inhoud werd gekoeld en gedurende de nacht op kamertemperatuur gehand-

8202467

haafd. Het vaste materiaal werd daarna toegevoegd aan de Na_2CO_3 -oplossing (10%, w/v), en werd geroerd en in ether geëxtraheerd. Het etherhoudende extract werd met CaSO_4 gedroogd, gefiltreerd en drooggedampt. Het ruwe materiaal werd gechromatografeerd onder toepassing van silicagel en een
5 mengsel van ether:hexaan (1:2, vol) als eluent en leverde 300 mg basisproduct (26%). De vrije base werd omgezet in het hydrochloridezout door etherhoudende HCl toe te voegen aan een etherhoudende oplossing van de base; smeltpunt $120-125^\circ\text{C}$. Elementairanalyse leverde: C 100,1%; H 103,9%; N 98,5% van de waarden verwacht voor $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$.

10 Voorbeeld V

(-)10,11-butylideen-2-dioxy-N-n-propylnoraporfine. HCl methyl-ethyl-MDO-NPA).

Deze verbinding werd op soortgelijke wijze bereid uit NPA (1,0 g) en methylethylketon (0,8 g) en leverde 200 mg (17%) produkt, smeltpunt
15 $150-156^\circ\text{C}$. Elementairanalyse leverde: C 100,4%; H 101,2%; N 95,0% van de verwachte waarden berekend voor $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$.

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de formule 1,
waarin
R₁ lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd
cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, ge-
5 substitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager alkenyl en fe-
nyl-lager alkynyl is en
R₂ en R₃ waterstof, methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cy-
cloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager
alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager alkyl,
10 fenyl-lager alkenyl, fenyl-lager alkynyl zijn,
alsmede farmaceutische aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.
2. (-)10,11-methyleendioxy-N-n-propylnoraporfine en farmaceutische
aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.
3. Werkwijze voor het inhiberen van het effect van een epileptische
15 aanval door het oraal toedienen van een therapeutisch effectieve hoevee-
heid van een verbinding volgens formule 1.
4. Werkwijze voor de preventie en behandeling van een duodenale ulcer,
omvattende het toedienen van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van
de verbinding volgens formule 1.
- 20 5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de verbinding
oraal wordt toegediend.
6. Werkwijze voor de preventie en behandeling van een duodenale ulcer,
omvattende het toedienen van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van
een verbinding volgens conclusie 2.
- 25 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de verbinding
oraal wordt toegediend.
8. Werkwijze voor het voorzien in een oraal-effectieve therapeutische
vorm van een aporfineverbinding, welke twee hydroxygroepen van naburige
plaatsen aan een aromatische kern bezit, die een therapeutisch effect
30 heeft bij subcutane of intraperitoneale toediening, omvattende, dat genoem-
de verbinding wordt voorzien van een dioxygroep die genoemde plaatsen
overbrugt, welke dioxygroep daardoor wordt gekenmerkt, dat deze in vivo
wordt gesplitst en de aporfineverbinding met twee naburige hydroxygroepen
levert.
- 35 9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat de aporfinever-

8202467

binding de structuur 1B heeft,

waarin

R₁ lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager-alkynyl heeft en R₄ waterstof, hydroxy, -O-R₅ of -O-C-R₅ is, waarin R₅ methyl en lager alkyl is.

10. Werkwijze voor het voorzien in een oraal-effectieve therapeutische vorm van een dopamine-agonistverbinding, die twee hydroxygroepen op naburige plaatsen aan een aromatische kern bezit en die een dopamine-agonistactiviteit bezit bij subcutane of intraperitoneale toediening, waarbij genoemde verbinding wordt voorzien van een dioxygroep, die genoemde plaatsen overbrugt, welke dioxygroep daardoor wordt gekenmerkt doordat deze in vivo wordt gesplitst en de dopamine-agonistverbinding met de twee naburige hydroxygroepen levert.

11. Werkwijze volgens conclusie 8, 9 of 10, met het kenmerk, dat de dioxygroep structuur 4 heeft, waarin R₁ en R₃ waterstof, methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager-alkenyl, fenyl-lager alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager alkynyl heeft.

12. Werkwijze volgens conclusie 8, 9 of 10, met het kenmerk, dat de dioxygroep structuur 5 heeft.

13. Oraal-effectieve therapeutische verbinding, verkregen volgens de werkwijze van conclusies 8, 9, 10, 11 of 12 ten gebreike voor de behandeling van neurologische en psychiatrische storingen, alsmede farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.

14. Oraal-effectieve therapeutische verbinding, bereid volgens de werkwijze van conclusies 8, 9, 10, 11 of 12, ten gebreike voor de preventie en behandeling van duodenale ulcera, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.

15. Oraal-effectieve dopamine-agonist, verkregen volgens de werkwijze van conclusie 10.

16. Verbinding met oraal-effectieve dopamine-agonistactiviteit die een aromatische kern bezit met een dioxygroep, die twee naburige plaatsen op de kern overbrugt daardoor gekenmerkt dat genoemde dioxygroep in vivo wordt gesplitst en twee naburige hydroxygroepen levert.

8202467

17. Verbinding volgens conclusie 14 of 15, met het kenmerk, dat de dioxygroep structuur 4 heeft, waarin R_2 en R_3 waterstof, methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager alkyl, fenyl-lager alkenyl en fenyl-lager-alkynyl is.

18. Verbinding volgens conclusie 14 of 15, met het kenmerk, dat de dioxygroep structuur 5 heeft.

19. Oraal-effectieve therapeutische verbinding met de structuur 1A waarin R_1 lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager-alkynyl is,

R_2 en R_3 waterstof, methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager-alkenyl en fenyl-lager-alkynyl zijn,

R_4 waterstof, hydroxy, $-O-R_5$ en $-O-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-R_5$ is, waarin R_5 methyl en lager alkyl is.

20. Verbinding volgens conclusies 1, 2, 13, 14, 15, 16, 17, 18 of 19, in een farmaceutisch geschikte drager.

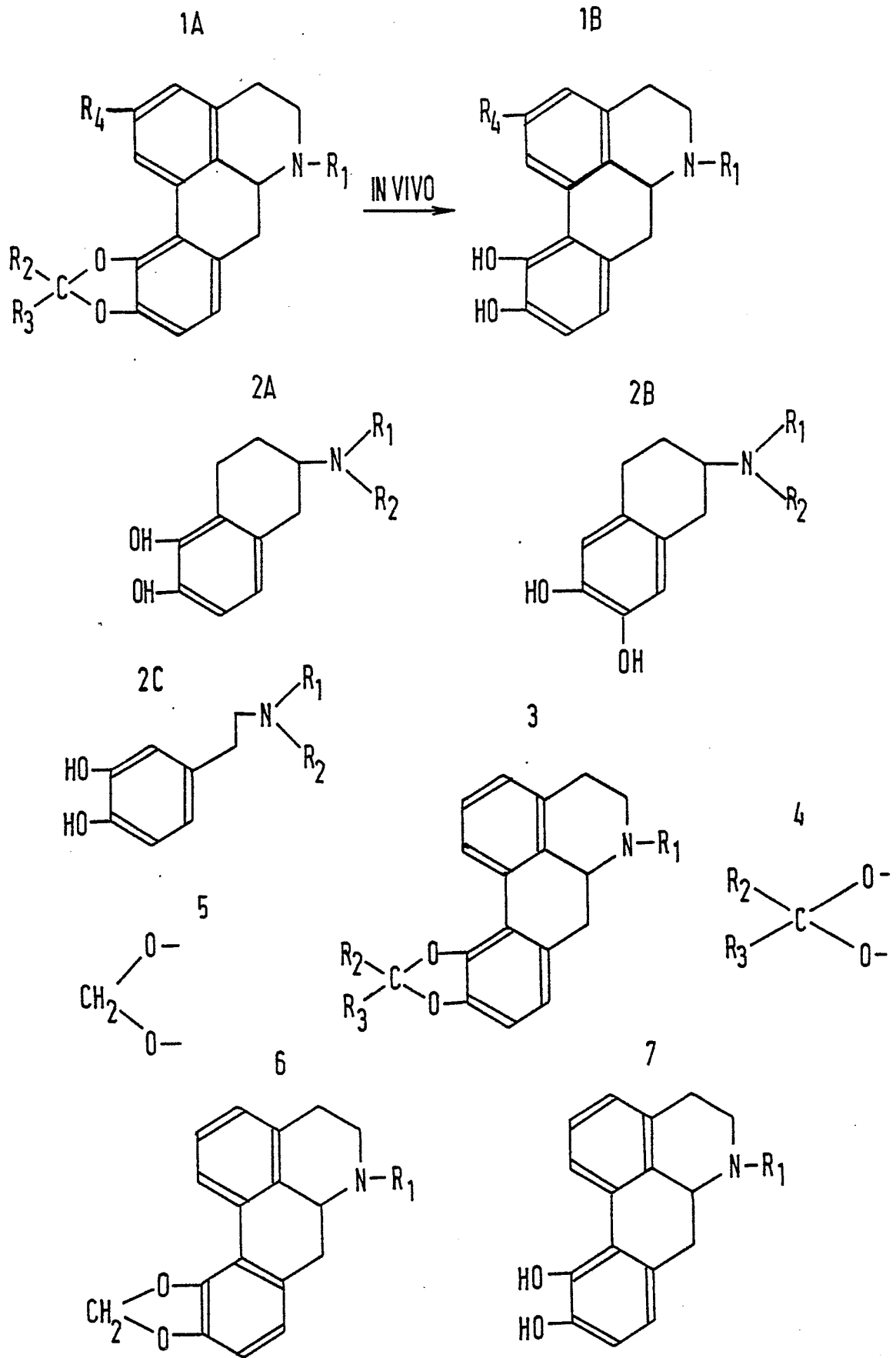
21. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 6, waarin R_1 een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen is, met het kenmerk, dat codeïne wordt onderworpen aan N-demethylering ter vorming van norcodeïne; het norcodeïne wordt gealkyleerd ter vorming van het N-alkyl derivaat daarvan; dit door een sterk zuur wordt omgelegd onder vorming van 10-methoxy-11-ethoxy-N-alkylnorapomorfine; hetwelk wordt gedemethyleerd onder vorming van het 10,11-dihydroxy-N-alkylnorapomorfine, waarbij de 10,11-methyleendioxy brug wordt gevormd door reactie met methyleenhalogenide.

22. Werkwijze ter bereiding van (-)10,11-methyleendioxy-N-n-propylnorapomorfine, met het kenmerk, dat codeïne wordt onderworpen aan N-demethylering onder vorming van norcodeïne; het norcodeïne wordt gealkyleerd tot het N-n-propyl derivaat wordt geleverd, welk derivaat wordt omgelegd door een sterk zuur onder vorming van de 10-methoxy-11-hydroxy-N-n-propylnorapomorfine, dat wordt gedemethyleerd tot het 10,11-dihydroxy-N-propylnorapomorfine, waarbij de 10,11-methyleendioxybrug wordt gevormd door reactie met methyleenhalogenide.

23. Verbinding verkregen volgens de werkwijze van conclusie 21 of 22.

8202467

24. Verbinding volgens conclusie 20, in een farmaceutisch aanvaardbare drager.
25. Werkwijze ter bereiding van oraal-effectieve therapeutische verbindingen, zoals in wezen beschreven in de voorbeelden.
- 5 26. Oraal-effectieve therapeutische verbinding, zoals in wezen beschreven in de voorbeelden.
27. Werkwijze voor het voorkomen en behandelen van duodenale ulcera, omvattende het toedienen van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 7, waarin R_1 methyl, lager alkyl, gesubstitueerd lager alkyl, cycloalkyl, gesubstitueerd cycloalkyl, lager alkenyl, gesubstitueerd lager alkenyl, lager alkynyl, gesubstitueerd lager alkynyl, fenyl-lager-alkyl, fenyl-lager alkenyl en fenyl-lager-alkynyl is.
- 10 28. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 n-propyl is.



reactieschema

