

Brevet N° **82833**  
 du 10 octobre 1980  
 Titre délivré : 10 MAI 1982

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

*éq. 18m.*  
*no. 4. 1982*

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: SYNTHELABO, 1 et 1bis Avenue de Villars, à (1)  
75007 PARIS, France, représentée par Monsieur Jacques de Muyser,  
agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce dix octobre 1980 quatre-vingt (3)  
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Dérivés de l'acide oxayohimbane-carboxylique". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de PARIS le 22 août 1980  
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;  
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
 le 10 octobre 1980

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :  
Bernard Marcel MOMPON, 9 Résidence Tournemire, à 91440 (5)  
BURES SUR YVETTE, France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 (6) brevet déposée(s) en (7) France  
 le 11 octobre 1979 (No. 79 25353) (8)

au nom de la déposante (9)  
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
35, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois. (11)

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

10 octobre 1980

à 15 heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes,  
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu, représenté par agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt  
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)  
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet //du modèle d'usage//

En FRANCE

Du 11 OCTOBRE 1979

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

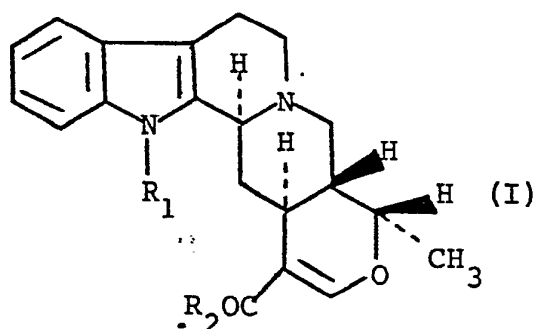
Luxembourg

au nom de: SYNTHELABO

pour: "Dérivés de l'acide oxayohimbane-carboxylique".

La présente invention concerne des dérivés de l'acide oxayohimbane-carboxylique, leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

$R_1$  est un atome d'hydrogène,

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxycarbonyle,

un radical phénoxcarbonyle dont le phényle peut porter un atome d'halogène ou un groupe nitro,

un radical  $(C_{1-4})$ -acyle,

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxycarbonyl- $(C_{1-4})$ -alkyle,

$R_2$  est le radical hydroxy, un radical OMe (Me=métal alcalin ou alcalinoterreux),

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxy droit ou ramifié,

un radical  $(C_{3-6})$ -cycloalkyl- $(C_{1-4})$ -alcoxy,

un radical  $(C_{3-6})$ -cyclo-alcoxy,

le radical amino,

un radical  $(C_{1-4})$ -alkylamino,

un radical di- $(C_{1-4})$ -alkyl-amino,

un radical  $(C_{3-6})$ -cycloalkyl-amino,  
à l'exception des composés pour lesquels  $R_1$  est H et  $R_2$  est  $CH_3O$  ou OH.

Les sels d'addition des composés (I) aux acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

La matière de départ est la raubasine (ou ajmalicine) ( $R_1=H$ ,  $R_2=OCH_3$ ).

On peut également utiliser comme matière de départ une base quaternaire pseudo-aromatique la serpentine  
et réduire cette dernière par hydrogénation catalytique ou par un borohydrure de métal alcalin en un composé tétrahydrogéné.

Les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels  $R_1$  est un radical alcoxycarbonyle ou un radical alcoxycarbonylalkyle.

Selon l'invention on peut préparer les composés de la manière suivante :

On prépare l'acide I ( $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ) à partir de la raubasine ( $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3O$ ) par saponification. On peut obtenir les esters (I) selon des méthodes classiques, notamment soit par estérification directe de l'acide, (par réaction entre le chlorure d'acide et l'alcool  $R_2H$  ou un de ses sels alcalins) soit par transestérification de la raubasine.

On obtient les amides (I) à partir de l'acide (I)  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$  ou de l'un de ses dérivés fonctionnels par amidification classique.

Les composés (I) portant un radical  $R_1 \neq H$  sont obtenus à partir des composés (I) dans lesquels  $R_1$  est H par réaction du composé avec un halogénure d'alcoxycarbonyle ou d'alcoxycarbonylalkyle, c'est à dire que l'on forme l'anion de la raubasine, par exemple par solubilisation de la base dans du diméthylformamide et action de l'hydrure de sodium, puis on ajoute alors le composé

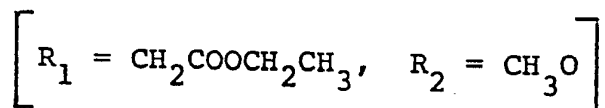
$R_1X$  ( $X = Cl$  ou  $Br$ ).

La réaction est effectuée à une température de 0 à 20°C.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

EXEMPLE 1      Ethoxycarbonylméthyl-1 didéhydro-16,17 méthyl-19 $\alpha$   
oxayohimbane-carboxylate-16 de méthyle.



A 6 g de raubasine (ajmalicine) solubilisés dans 100 ml de diméthylformamide sec on ajoute 1,8 g d'hydrure de sodium tout en agitant et sous argon.

Après 50 minutes on ajoute en 10 minutes, 3,7 ml de chloroacétate d'éthyle à l'aide d'une ampoule à brome tout en agitant, sous argon et à une température proche de +10°C.

Après 20 minutes il se forme un précipité. On ajoute alors 500 ml d'eau et on filtre le précipité.

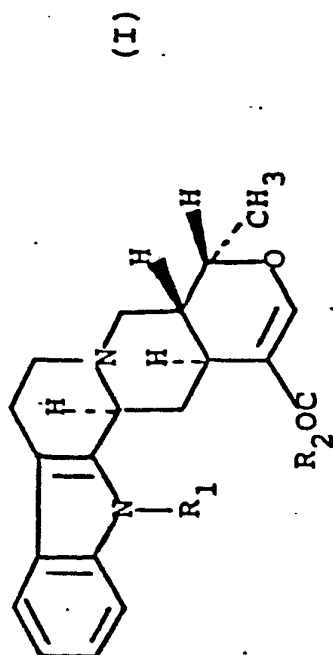
Le précipité est solubilisé dans 200 ml de chlorure de méthylène. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec.

Le produit cristallise dans du méthanol.

$$F = 203^\circ C \quad \left[ \alpha \right]_D^{25} = -116,6^\circ \quad (c=1 ; CHCl_3)$$

Les composés de l'invention préparés à titre d'exemples sont rassemblés dans le tableau suivant (I).

TABLEAU



Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forme	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	HCl	276	-176,8° (c=0,2 ; pyridine-CH <sub>3</sub> OH 1:1)
2	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	HCl	228	-155,4° (c=0,3, CHCl <sub>3</sub> )
3	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	HCl	260	-
4	COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub> O	HCl	251	-155° (c=0,6;CHCl <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> OH 1:1)
5	COO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	HCl	279	-145° (c=0,2;CHCl <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> OH 1:1)

Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forme	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
6	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	Base	203	-116,6° (c=1, CHCl <sub>3</sub> )
7	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	HCl	300	-9,5° (c=0,8, CH <sub>3</sub> OH)
8	H	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	267-268	-28,7° (c=1,7, CH <sub>3</sub> OH)
9	COOCH <sub>3</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	168-169	-192,7° (c=0,7, CH <sub>3</sub> OH)

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques.

La toxicité des composés a été déterminée par voie intrapéritonéale sur des souris.

La DL 50 varie de 300 à 1000 mg/kg.

Les composés ont été soumis au test de l'anoxie hypobare. Des souris de souche CD1 sont maintenues dans une atmosphère appauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5,25% d'oxygène).

Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale. Les composés étudiés sont administrés, à plusieurs doses, par voie intrapéritonéale, 10 minutes avant l'essai. Les pourcentages d'augmentation du temps de survie par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux témoins sont calculés. La dose active moyenne (DAM), dose qui augmente le temps de survie de 100% est déterminée graphiquement.

La DAM des composés de l'invention varie de 10 à 60 mg/kg par voie i.p.

L'étude pharmacologique des composés de l'invention montre qu'ils sont actifs dans l'épreuve d'anoxie hypobare chez la souris tout en n'étant que peu toxiques.

Les composés de l'invention, possédant une activité anti-anoxique, peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en gériatrie, ainsi que pour le traitement des absences dues à des traumatismes crâniens, et le traitement des états dépressifs.

L'invention comprend par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés et/ou leurs sels



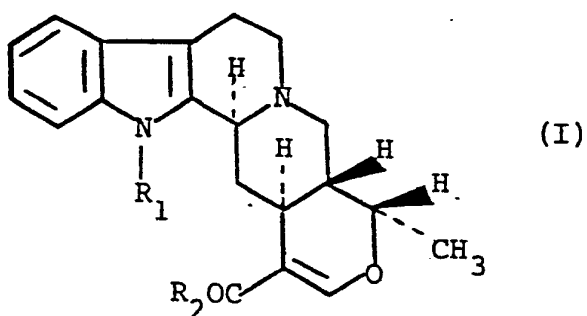
comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale.

Les voies d'administration peuvent être les voies orale et parentérale.

La posologie quotidienne peut aller de 10 à 200 mg.

# Revendications

1. Dérivés de l'acide oxayohimbane-carboxylique, répondant à la formule (I)



dans laquelle

$R_1$  est un atome d'hydrogène,

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxycarbonyle,

un radical phénoxycarbonyle dont le phényle peut porter un atome d'halogène ou un groupe nitro,

un radical  $(C_{1-4})$ -acyle,

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxycarbonyl- $(C_{1-4})$ -alkyle,

$R_2$  est le radical hydroxy, un radical OMe (Me=métal alcalin ou alcalinoterreux),

un radical  $(C_{1-4})$ -alcoxy droit ou ramifié,

un radical  $(C_{3-6})$ -cycloalkyl- $(C_{1-4})$ -alcoxy,

un radical  $(C_{3-6})$ -cyclo-alcoxy,

le radical amino,

un radical  $(C_{1-4})$ -alkylamino,

un radical di- $(C_{1-4})$ -alkyl-amino,

un radical  $(C_{3-6})$ -cycloalkyl-amino,

à l'exception des composés pour lesquels  $R_1$  est H et  $R_2$  est  $CH_3O$  ou OH.

2. Sels d'addition des composés de formule (I) aux acides thérapeutiquement acceptables.
3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que  $R_1$  est un radical alcoxycarbonyle ou alcoxycarbonyl-alkyle.
4. Le méthoxycarbonyl-1 didéhydro-16,17 méthyl-19 $\alpha$  oxayohimbane carboxylate-16 de méthyle.
5. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on prépare l'acide I ( $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ) à partir de la raubasine ( $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3O$ ) par saponification, puis on prépare les esters (I) selon des méthodes classiques, notamment soit par estérification directe de l'acide, (par réaction entre le chlorure d'acide et l'alcool  $R_2H$  ou un de ses sels alcalins) soit par transestérification de la raubasine ; on prépare les amides (I) à partir de l'acide (I)  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ) ou de l'un de ses dérivés fonctionnels par amidification classique ; et on prépare les composés (I) portant un radical  $R_1 \neq H$  à partir des composés (I) dans lesquels  $R_1$  est H par réaction du composé avec un halogénure  $R_1X$  : on forme l'anion de la raubasine, par exemple par solubilisation de la base dans du diméthylformamide et action de l'hydrure de sodium, puis on ajoute alors le composé  $R_1X$  ( $X=Cl$  ou  $Br$ ).
6. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.