



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

Nr 899.268

Internat. Klassif:

A61K/co7c

Ter inzage
gelegd op:

28-09-1984

De Minister van Economische Zaken,

*Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854.**Gezien het Unieverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom**Gezien het proces-verbaal op 28 maart 1984 te 15 uur 35*

bij de Dienst voor de Nijverheidseigendom opgemaakt

BESLUIT :

Artikel 1. - Er wordt aan : AKZO N.V.

Velperweg 76, 6824 BM Arnhem (Nederland)

vert. door : Bureau Gevers N.V. te Brussel

een uitvindingsoctrooi verleend voor Verbindingen met anticonvulsieve eigen-
schappen
(Uitv. : D.S. Savage en J. Redpath)

dewelke zij verklaart het voorwerp uitgemaakt te
hebben van een octrooiaanvraag ingediend in
Nederland op 29 maart 1983, n° 83 01096

Artikel 2. - Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoording, zonder
waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwigheid of de verdiensten der uitvinding, hetzij voor de nauw-
keurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.

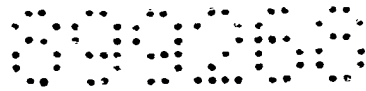
Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen der uitvinding, door
de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag ingediend.

Brussel, de 28 september 1984

BIJ SPECIALE MACHTIGING

De Directeur

L. WUYTS



BESCHRIJVING

behorende bij een

UITVINDINGSOCTROOIAANVRAGE

ten name van

AKZO N.V.

voor :

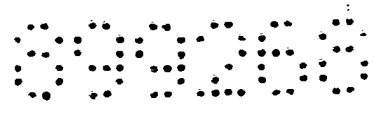
"Verbindingen met anticonvulsieve eigenschappen"

Met recht van voorrang op de octrooiaanvraag ingediend in
Nederland op 29 maart 1983, N° 83 01096.

Uitvinders : David Samuel SAVAGE

James REDPATH

d

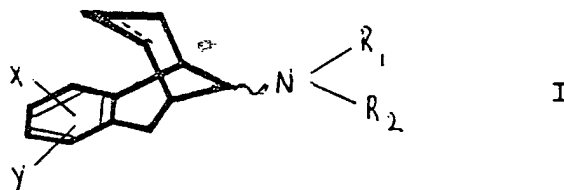


OA/8975-147

Verbindingen met anticonvulsieve eigenschappen

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe toepassing voor verbindingen met de algemene formule I:

5



- 10 of een pharmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie zout hiervan,
waarin R_1 en R_2 waterstof of een lagere alkylgroep (1-4 C), bij voorkeur methyl, ethyl, propyl of isopropyl voorstellen, de stippellijn een eventuele
15 extra binding weergeeft, en X en Y waterstof, alkyl (1-4 C) of halogeen (bij voorkeur fluor) voorstellen.

Een deel van deze verbindingen zijn bekend uit het U.S. octrooischrift 4.008.277, zij bezitten anorectische en antidepressieve eigenschappen; andere
20 zijn bekend uit: Chem.Pharm.Bull. 18, 75 (1970).
Verbindingen I, waarin de stippellijn geen extra binding voorstelt en X en Y niet beide waterstof voorstellen, zijn nieuw.

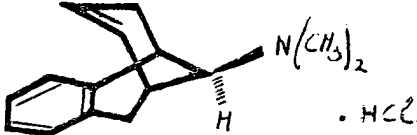
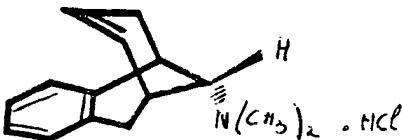
Verrassenderwijze werd nu gevonden, dat de onder-
25 havige verbindingen uitstekende anticonvulsieve eigenschappen bezitten. In het bijzonder zijn zij geschikt voor de behandeling van epilepsie, een vorm van kramp die - in de meest ernstige vorm - gepaard gaat met verlies van bewustzijn.

30

De anticonvulsieve eigenschappen van de verbindingen volgens formule I en zuuradditie zouten hiervan werden vastgesteld in een aantal voor het testen van anti-convulsieve eigenschappen gebruikelijke testen op proef-
 5 dieren. Een belangrijk aspect van de onderhavige anticonvulsieve verbindingen is het feit, dat zij slechts geringe sedatieve eigenschappen bezitten, een eigenschap die bij de op dit moment meest aktieve anticonvulsieve verbindingen, namelijk verbindingen
 10 behorende tot de groep van de benzodiazepinen, een uiterst ongewenste bijwerking opleveren. Gevonden werd voorts, dat de anticonvulsieve werking van de onderhavige verbindingen niet tot stand komt door inwerking van de stof op de in het lichaam aanwezige
 15 benzodiazepine receptoren. Het anticonvulsieve effect van bijvoorbeeld diazepam kon volledig tegengegaan worden door toediening van een bekende benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788); deze antagonist had echter geen enkel effect met betrekking tot de werking van
 20 de onderhavige verbindingen.

In onderstaande tabel wordt een indruk gegeven van de effectiviteit van de onderhavige verbindingen in vergelijking met een drietal bekende anticonvulsieve
 25 stoffen:

Tabel

Verbinding	Anticonvul-	Neurotoxici-		
	sieve eig.		teit & sedatie	
	Electro- shock test ED ₂₀₀ i.p. ¹⁾	PTZ test ED ₅₀ i.p. ²⁾ mg/kg	Rotarod ED ₅₀ i.p. mg/kg	Shuttle box ED ₅₀ i.p. mg/kg
referentie stoffen:				
diazepam	14	0,5	1,3	8
natriumzout van valproic acid	180	30	230	350
diphenyl hydantoïne	15	22	100	100
onderhavige stoffen:				
1. 	11	10	70	>46
2. 	7	10	20	40

- 1) ED₂₀₀ is die dosis van de test-verbinding in mg/kg die de stroomsterkte, die nodig is om een tonische convulsie te bewerkstelligen, in 50% van de test-dieren met een factor 2 verhoogt.
- 2) Pentylenetetrazole (is PTZ) activeert op directe wijze de zenuwuiteinden leidende tot kramptoestand.

6

Uit de tabel is af te leiden, dat de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding een sterke anti-convulsieve werking hebben en tevens een duidelijk geringe neurotoxiciteit bezitten dan b.v. diazepam.

5

De verbindingen volgens de algemene formule I en zuuradditie zouten hiervan kunnen bereid worden op de wijze als aangegeven in het U.S. octrooischrift no. 4.008.277 en Chem.Pharm.Bull. 18, 75 (1970).

10 De anticonvulsieve verbindingen I met inbegrip van diastereo-isomere vormen, enantiomeren en mengsels hiervan, kunnen zowel enteraal als parenteraal worden toegediend. Zij kunnen, gemengd met geschikte hulpstoffen, worden verwerkt tot vaste doseringsvormen, zoals
15 tabletten, pillen, dragees of capsules of in de vorm van oplossingen, emulsies of suspensies, geschikt gemaakt worden voor orale of parenterale toediening.

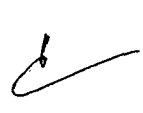
De verbindingen I die bij voorkeur worden toegepast
20 zijn:

dl-11-anti-dimethylamino-benzo(b)bicyclo[3.3.1]nona-
3,6a(10a)diene, zuuradditie zouten hiervan alsmede
de afzonderlijke optische enantiomeren hiervan, en
de overeenkomstige 11-syn verbindingen.

25

De voor anticonvulsieve werking meest effectieve
dagelijkse dosering van de onderhavige verbindingen ligt
tussen 0,1 en 15 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij de
dagelijkse orale dosering bij voorkeur tussen 0,2 en 15 mg/kg
30 lichaamsgewicht en de dagelijkse parenterale dosis bij
voorkeur tussen 0,1 en 5 mg/kg lichaamsgewicht is.

Voor humane toediening wordt de voorkeur gegeven aan
een dagelijkse dosering van 5-1000 mg, waarbij voor orale
toediening 10-1000 mg en bij voorkeur 50-300 mg en voor
35 parenterale toediening 5-50 mg wordt geadviseerd.



099050

- 5 -

Voorbeeld

Tablet-vorm

Een 130 mg tablet met de volgende samenstelling:

5	aardappelzetmeel	13,0 mg
	lactose	63,7 mg
	hydroxy propylcellulose	2,6 mg
	magnesiumstearaat	0,7 mg
	verbinding 1. uit voorgaande tabel	50,0 mg

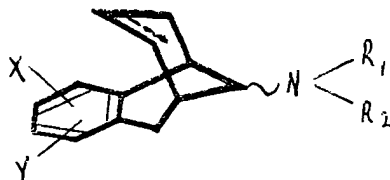
10

Deze tablet wordt bij humane toepassing bij voorkeur
2 à 3 x per dag toegediend.



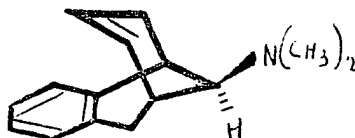
Conclusies

1. Verbinding met de algemene formule:



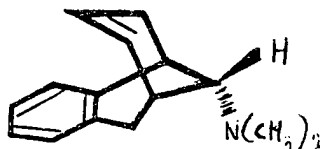
of een pharmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie zout hiervan,
 waarin R_1 en R_2 waterstof of een lagere alkyl (1-4 C) groep voorstellen, de stippellijn een eventuele extra binding weergeeft, en X en Y waterstof, alkyl (1-4 C) of halogeen voorstellen, voor toepassing voor anticonvulsieve werking.

2. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule:



en zuuradditie zouten hiervan.

3. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule:



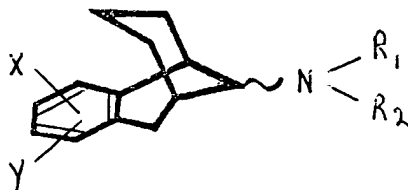
en zuuradditie zouten hiervan.

b

000000

- 7 -

4. Verbinding met de algemene formule:



of een zuuradditie zout hiervan, waarin R_1 en R_2 ,
X en Y de in conclusie 1 aangegeven betekenis hebben,
met dien verstande dat X en Y niet beide waterstof
voorstellen.

5. Pharmaceutisch preparaat dat een verbinding
volgens conclusie 4 bevat.

BRUSSEL, 28 maart 1984
Bij volmacht van AKZO N.V.
Bij volmacht van Bureau GEVERS
nadeloze vennootschap