



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 0577/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 461/00

(22) Indleveringsdag: 10 feb 1982

(41) Alm. tilgængelig: 12 aug 1982

(44) Fremlagt: 12 okt 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 feb 1981 HU 322/81 11 feb 1981 HU 323/81

(71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.; 21, Gyoemroi ut; Budapest 1103, HU

(72) Opfinder: Csaba *Szentay; HU, Lajos *Szabo; HU, Gyoergy *Kalaus; HU, Zsuzsanna *Gyulai; HU, Tibor *Keve; HU, Gyoergy *Fekete; HU, Csaba *Lorincz; HU, Janos *Galambos; HU, Bela *Zsardon; HU, Maria *Zajer; HU, Lilla *Forgach; HU, Egon *Karpati; HU, Arpad *Kiraly; HU, Gyoengyver *Kiraly; HU, Laszlo *Szporny; HU, Bela *Rosdy; HU

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af apovincaminol-3',4',5'-tri-methoxybenzoatderivater

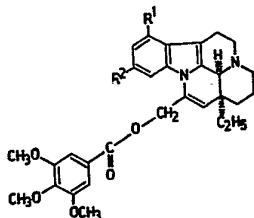
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

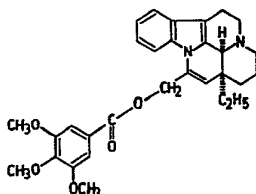
og adskille den således vundne isomere blanding i forbindelserne med formlen Ib og Ic

577-82

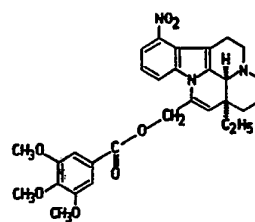
Hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I



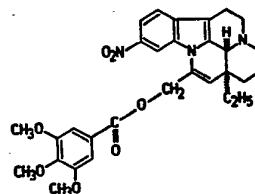
hvor R¹ og R² enten begge betegner hydrogen, eller ét af symbolerne R¹ og R² betegner hydrogen, og det andet betegner nitro, og farmaceutisk tolerable syreadditionssalte deraf, fremstilles ved at omsætte apovincaminol med 3,4,5-trimethoxybenzoesyre eller et reaktivt acylerende derivat deraf, og om ønsket nitrere den således vundne forbindelse med formelen Ia



Ia



Ib

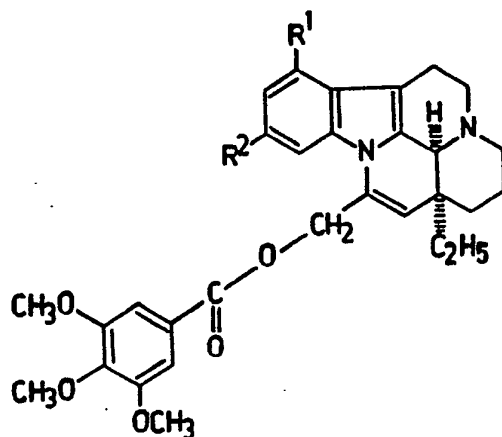


Ic

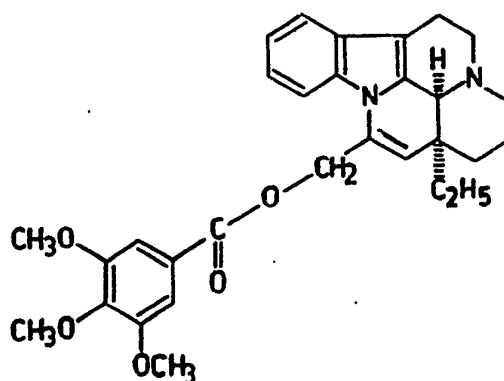
og om ønsket omdanne en forbindelse med formelen Ia, Ib eller Ic til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt deraf.

Disse forbindelser kan anvendes i terapien til behandling af hudsygdomme, der er forbundet med patologisk cellevækst, og til forebyggelse af sådanne sygdomme.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoatderivater med den almene formel I

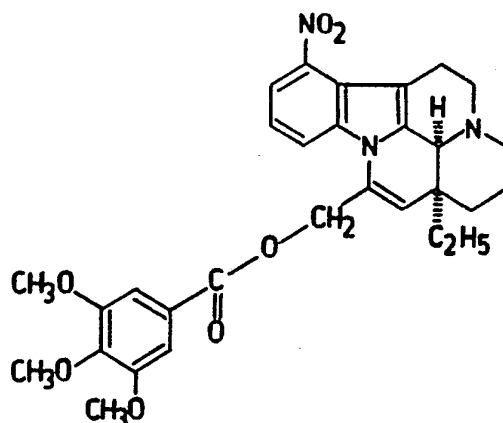


- 5 hvor R^1 og R^2 enten begge betegner hydrogen, eller hvor ét af symbolerne R^1 og R^2 betegner hydrogen og det andet betegner nitro, eller farmaceutisk tolerable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at apovincaminol eller et syreadditionssalt deraf omsættes med 3,4,5-trimethoxybenzoesyre eller et reaktivt acylerende derivat deraf, hvorefter fremstillede forbindelser med formel Ia

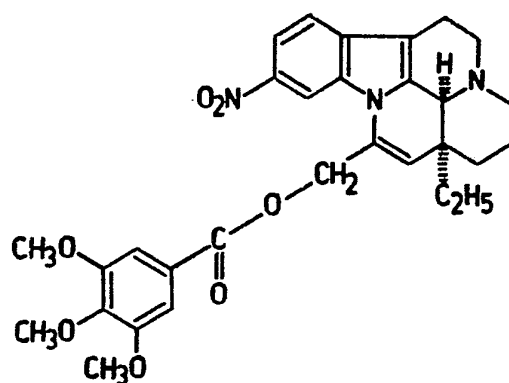


Ia

- isoleres, eller omdannes til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt deraf, eller om ønsket nitreres, hvorefter den ved nitreringen vundne blanding af forbindelserne med formel Ib og Ic



Ib



Ic

adskilles i de to bestanddele, og en fremstillet forbindelse med form-
len Ib eller Ic om ønsket omdannes til et farmaceutisk tolerabelt
5 syreadditionssalt deraf.

Syreadditionssaltene af forbindelserne med formlen I kan dannes med
uorganiske eller organiske syrer. Ud fra de salte, der dannes med
uorganiske syrer, er hydrochloriderne, sulfaterne og phosphaterne
særlig nyttige, og det samme gælder for hydrogentartraterne, succi-
10 naterne, citraterne og ascorbaterne ud fra de salte, der dannes med
organiske syrer.

Det er kendt, at apovincaminolet og dets acetat har en virkning på coronararterien (jfr. fransk patentskrift nr. 2.035.784). Det er ligeledes kendt, at apovincaminolbenzoatet besidder generelle vasodilatoriske egenskaber (jfr. ungarsk patentskrift nr. 166.476; CA 82, 129 5 279 v (1975)), og at esterne af apovincaminol, der dannes med alkan-carboxylsyre med 3-12 carbonatomer, har cerebral vasodilatorisk virkning (jfr. ungarsk patentskrift nr. 171.662, det tilsvarende USA patentskrift nr. 4.108.996 og tysk patentskrift nr. 26.32.118).

10 Således har alle de kendte estere af apovincaminol vasotropisk virkning. De nye forbindelser fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse inhiberer imidlertid phosphodiesterases enzymaktivitet og kan først og fremmest anvendes til behandling af hudsygdomme, der er forbundet med patologisk celleformering, og til forebyggelse af nye anfald af sådanne sygdomme.

15 Sygdomme, der er forbundet med den patologiske vækst af overhuden, er relativt hyppige og omfatter nogle få procent af befolkningen. Disse sygdomme kan være både godartede og maligne såsom psoriasis atopias dermatitis, dermatitis forårsaget af primær kontakt, dermatitis forårsaget af allergisk kontakt, baso- og spinocellulær carcinom, 20 ichthyose, præmalign hyperkeratose, lysinduceret keratose, acne og seborrhoea dermatitis. Nogle sygdomme forekommer kun hos mennesker, hvorimod andre forekommer både hos mennesker og dyr.

Eftersom nogle af de hudsygdomme, der er forbundet med patologisk cellevækst (fx psoriasis), ikke forekommer hos dyr, kan forbindel- 25 sernes virkning mod psoriasis kun indirekte gøres sandsynlige i dyreeksperimenter.

Voorhees et al. (Arch. Derm. 104, 359-365, (1971)) har påvist, at en patologisk celleformering er ledsaget af en sænkning i niveauet af cyclisk adenosin-monophosphat (c-AMP). Det er kendt, at c-AMP 30 dannes under indvirkning af adenylcyclase og nedbrydes af phosphodiesterase. Det er lykkedes Voorhees at påvirke psoriasis ved hjælp af midler, som stimulerer adenylcyclases funktion (såsom nor-epinephrin) eller inhiberer phosphodiesterases funktion (fx papaverin).

I planlægningen af en modeleksperimenttest er der gået ud fra den antagelse, at Voorhees's udsagn også er relevant i modsat retning. Hvis det således kan bevises, at en bestemt forbindelse inhiberer phosphodiesterasens funktion, er det indirekte sandsynligt, at denne forbindelse egner sig til behandling af hudsygdomme, der er forbundet med patologisk celleformering.

Denne antagelse har vist sig at være sand; forbindelser, der har phosphodiesteraseinhiberende virkning i in vitro tests, har tillige vist sig at være virksomme i behandlingen af psoriasis i kliniske eksperimenter.

Modeltestene udføres ved hjælp af phosphodiesterase, som er isoleret fra animalsk kropsvæv (rottehjerne, bovinhjerne og bovinhjerte). Enzymet isoleres ved den af J. Schröder og H.V. Richenberg (Biochem. Biophys. Acta 302, 50 (1973)) beskrevne metode, den isolerede phosphodiesterase renses ved den af J.G. Hardman og E.W. Sutherland (J. Biol. Chem. 240, 3704 (1965)) beskrevne metode, og endelig måles det rensede enzyms aktivitet ved den af G. Pösch beskrevne radioisotopmetode i nærværelse af et overskud af tritieret c-AMP (10,1 millimol c-AMP-substrat, hvoraf 3H-c-AMP er 2,59 K Bq) i et inkubationssystem først uden en inhibitor og derefter i nærværelse af apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoatderivat som inhibitor efter en inkubationsperiode på 20 minutter (N.S. Arch. Pharmacol. 268, 272 (1979)). Ud fra testforbindelsen fremstilles en 1 millimolær stamopløsning, og varierende mængder tilsættes det inkuberede enzympræparat ved hjælp af denne stamopløsning, således at koncentrationen af testforbindelsen i den inkuberede prøve svarer til henholdsvis 5×10^{-7} , 1×10^{-6} , 5×10^{-6} , 1×10^{-5} , 5×10^{-5} og 10^{-4} mol/liter. Den vandige opløsning af den forbindelse, der anvendes til sammenligning (papaverin) tilsættes enzymet, som er fremstillet på tilsvarende måde.

Kontrolprøvens virkning (enzymopløsning, som ikke indeholder nogen inhibitor) får værdien 100%, medens virkningen af de opløsninger, der indeholder forbindelserne med den almene formel I som papaverin udtrykkes som en procentdel af kontrolprøven. Resultaterne målt på det enzym, der isoleres fra rottehjerner, er vist i nedenstående tabel.

Tabel

5	Testforbindelse (enzyminhibitor)	Koncentration af testforbindelsen, mol/liter		
		5×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-5}
		Indvirkning på enzymaktivitet i pro- cent af kontrolprøven		
10	Apovincaminol-3',4',5'- trimethoxybenzoat.HCl	64,5	49,2	47,2
	(-)-11-Nitro-apovincia- minol-3',4',5'-trimethoxy- benzoat.HCl	53,6	44,4	37,3
15	(-)-9-Nitro-apovincaminol- 3',4',5'-trimethoxybenzoat.HCl	62,9	61,6	37,7
	Papaverin	91,2	89,7	60,5

Resultaterne for det enzym, der isoleres fra bovinhjerne og bovin-
 20 hjerte, måles på tilsvarende måde. Ved at anvende de opnåede resul-
 tater udregnes enzymaktiviteten på baggrund af logaritmen af enzym-
 inhibitor-koncentrationen (udtrykt i μmol). Koncentrationen af den
 enzyminhibitor, som formindsker enzymaktiviteten med 50% (I_{50} -værdi)
 aflæses af kurven. De opnåede resultater er vist i nedenstående
 25 tabel.

Tabel

5	Testforbindelse	I ₅₀ -Værdier, i µmol på phospho- diesteraseenzym isoleret fra	
		bovinhjerte	rottehjerne
	Apovincaminol-3',4',5'-tri- methoxybenzoat . HCl	1,5	10
10	(-)-11-Nitro-apovincaminol- 3',4',5'-trimethoxybenzoat . HCl	1	8
	-(-)-9-Nitro-apovincaminol- 3',4',5'-trimethoxybenzoat . HCl	1	15
	Papaverin . HCl	50	70

- 15 Af ovenstående tabel fremgår det, at de nye forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er henholdsvis 33-50 og 4,5-9 gange mere virksomme på det enzym, der er isoleret fra bovinhjerte og rottehjerne, end papaverinet anvendt som referenceforbindelse.

- 20 De første kliniske tests blev udført med topiske præparater, som indeholder den aktive bestanddel (salve, creme, opløsning, tinktur, pasta og aerosol). Der blev anvendt cremer, som indeholder 2%, 1%, 0,5%, 0,25% og 0,1% af henholdsvis (-)-9-nitro- eller (-)-11-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat.

- 25 Der behandles patienter, der lider af psoriasis. Et grundlæggende udvælgelseskriterium er, at patienterne ikke samtidig modtager systemisk behandling af deres grundlæggende sygdom (fx immunosuppressiv, cytostatisk eller glucocorticoid behandling).

- 30 Grupper, som hver består af fem patienter, undersøges ved den såkaldte plaquemetode. En side af de symmetriske hudlæsioner behandles med cremen, som indeholder den aktive bestanddel, medens den

anden side behandles med et placebo. Patientens øvrige angrebne hudflader behandles ved andre topiske metoder, blandt andet med en salve, der sædvanligvis anvendes til behandling af psoriasis, og som indeholder flumethasonpivalat og salicylsyre, hvilken salve anvendes
5 som referencepræparat.

Testen indledes med cremer, der har et højt indhold af aktiv bestanddel, og yderligere patienter behandles med en creme med det laveste indhold af aktiv bestanddel, men som stadig er virksom. Behandlingen fortsætter i to uger, to gange om dagen, i en åben
10 forbindelse.

Virkningen vurderes ved at iagttage tre forskellige symptomer, nemlig inflammation, infiltration og deskvamation (afskalning). Symptomernes styrke udtrykkes ved den nedenstående skala mellem 0 og 3

- | | | | |
|----|---|---|-------------------------|
| | 0 | = | ingen symptomer |
| 15 | 1 | = | moderat symptom |
| | 2 | = | kraftigt symptom |
| | 3 | = | meget kraftigt symptom. |

Symptomerne vurderes før behandling (I), efter behandling i syv dage (II) og efter behandling i fjorten dage (III). I nedenstående
20 tabel vises det gennemsnitlige antal point (det samlede antal point divideret med antallet af patienter). Der anvendes en creme, som indeholder 2% aktiv bestanddel.

Tabel

Testforbindelse	Gennemsnitligt antal point								
	Infiltration			Inflammation			Deskvamation		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
5									
Forbindelse med formlen Ia	1,8	0,6	0,5	1,8	1,3	0,75	1,2	0,4	0
Forbindelse med formlen Ib	2,2	1	0,7	2,5	2,5	1,3	1,5	0,5	0
10 Forbindelse med formlen Ic	2,4	1,8	1,3	2,2	1,3	1,3	1,6	1,2	0,8

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres fortrinsvis i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, især et chloreret carbonhydrid eller en alifatisk keton eller pyridin, især methylenchlorid, chloroform eller acetone. Hvis der som acyleringsmiddel anvendes et 3,4,5-trimethoxybenzoylhalogenid, udføres omsætningen i nærværelse af en ækvimolær mængde eller et lille overskud af et syrebindemiddel. Til dette formål kan anvendes fx et alkalimetalscarbonat, alkalimetallhydrogencarbonat eller en organisk amin. Hvis der som acyleringsmiddel anvendes 3,4,5-trimethoxybenzoesyre, udføres omsætningen i nærværelse af en katalytisk mængde af en syre, fortrinsvis saltsyre eller svovlsyre, eller en aktivator af carboxygruppen og/eller et dehydreringsmiddel. Carboxygruppen kan aktiveres af en halogeneret phenol, fortrinsvis pentachlorphenol. Som dehydreringsmiddel kan anvendes fx N,N'-dicyclohexyl-carbodimid. Acyleringen kan udføres ved en temperatur på mellem -20°C og reaktionsblandingsens kogepunkt, fortrinsvis 20-60°C.

Forbindelsen med formelen Ia kan isoleres fra reaktionsblandingen ved ekstraktion og/eller inddampning.

Det således vundne produkt kan som anført omdannes til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt. Saltdannelse kan udføres ved at anvende en uorganisk eller organisk syre (fx saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre eller vinsyre, ravsyre, citronsyre eller ascorbinsyre).

- 5 Saltdannelsen udføres på i og for sig kendt måde. Der kan fortrinsvis gås frem ved at sætte en opløsning af syren i ethylether eller acetone til opløsningen af basen. Saltdannelse opnås ved en pH-værdi på 3-6.

Den således vundne forbindelse med formlen Ia kan som anført om ønsket nitreres. Nitring kan fortrinsvis udføres ved hjælp af koncentreret salpetersyre. Omsætningen udføres fortrinsvis i iseddike som medium. Nitringen udføres fortrinsvis under afkøling ved en temperatur på ca. 0°C. Når reaktionen er løbet til ende, neutraliseres overskuddet af syre, og den således vundne blanding af forbindelserne med formlen Ib og Ic isoleres fra reaktionsblandingen ved ekstraktion og/eller inddampning.

15

Den således vundne isomerblanding adskilles i de to bestanddele. Adskillelsen af isomererne kan fortrinsvis udføres ved chromatografi.

Forbindelserne med formlen Ib og Ic kan om ønsket omdannes til farmaceutisk tolerable syreadditionssalte deraf ved de i forbindelse med fremstillingen af syreadditionssaltene af forbindelsen med formlen Ia beskrevne metoder.

20

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen muliggør tilvejebringelse af farmaceutiske præparater med phosphodiesteraseinhiberende virkning, der hovedsagelig kan anvendes til behandling af hudsygdomme, som er forbundet med patologisk celleformering, og forebyggelsen af nye anfald af disse sygdomme, idet disse præparater som den aktive bestanddel omfatter en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt deraf og eventuelt yderligere terapeutisk virksomme forbindelser i en blanding med sædvanlige farmaceutiske bærere og/eller fortyndingsmidler.

25

30

Indholdet af aktiv bestanddel i de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er fortrinsvis 0,1-8,0%, især 0,2-2,0%. Præparaterne kan

eventuelt yderligere indeholde farmaceutisk og terapeutisk virksomme forbindelser såsom antibiotika, cytostatisk midler, prostaglandiner, ditranol, salicylsyre, tjære, antiinflammationsmidler, immunosuppressive midler, glucocorticoid og - hvad angår præparater, der egner sig
5 til parenteral administration - lokalbedøvende midler. Som glucocorticoid kan der fortrinsvis anvendes triamcinolon-acetonid. Den aktive bestanddel kan færdigbehandles fortrinsvis i form af præparater til topisk anvendelse såsom cremer, salver, opløsninger, geléer, aerosoler, aerosolskum eller adhæsive plastre.

- 10 Den aktive bestanddel kan fortrinsvis anvendes i form af basen, men også syreadditionssalte kan anvendes.

Det foretrækkes at inkorporere den aktive bestanddel i en creme, der kan afvaskes.

- 15 Cremer kan fremstilles ved at opløse den aktive bestanddel i et opløsningsmiddel af alkoholtypen, fortrinsvis i propylenglycol eller ethylenglycol eller en blanding deraf, der er dannet med en ringe mængde vand, og blande den således vundne opløsning med en fedtfase, der let kan påsmøres, og som er hudkompatibel.

- 20 Fedtfasen kan omfatte cetylalkohol, stearylalkohol, cetostearylalkohol, paraffinolie eller glycerin-monostearat.

Cremen kan også indeholde et emulgeringsmiddel, fortrinsvis polyoxyethylensorbitan-monooleat eller -monostearat, og et konserveringsmiddel såsom benzoesyrederivater, fortrinsvis methyl-p-hydroxybenzoat.

- 25 Cremerne kan fortrinsvis indeholde 0,25-2,0% aktiv bestanddel, 45-50% glycol, 23-27% paraffinolie, 11-15% stearylalkohol og eventuelt andre hjælpestoffer i op til 100%.

Den aktive bestanddel kan også formuleres i form af en salve, der ikke kan vaskes af med vand, ved at inkorporere den aktive bestanddel direkte i fedtfasen.

Den aktive bestanddel kan også formuleres i form af en opløsning eller tinktur, der kan indeholde fx 20-40% propylenglycol eller di-propylenglycol, 40-55% 96%'s ethanol og destilleret vand i op til 100%.

- 5 Aerosolformuleringerne kan fremstilles ved til opløsningen af den aktive bestanddel i propylenglycol at sætte et fedtstof, fx isopropyl-myristat, og et drivmiddel, fx freon.

- 10 Injicerbare opløsninger, der egner sig til parenteral administration og fortrinsvis er anvendelige ad subcutan eller intracutan vej, kan fremstilles ved at opløse et salt af den aktive bestanddel i en 0,72%'s opløsning af vandigt natriumchlorid og indstille opløsningens pH-værdi til 5.

- 15 De farmaceutiske præparater kan fremstilles ved metoder, der er kendt i lægemiddelindustrien. Der kan gås frem ved at blande den aktive bestanddel og eventuelt yderligere terapeutisk virksomme forbindelser med egnede inerte ikke-toxiske kendte farmaceutiske bærere og/eller tilsætningsstoffer og færdigbehandle en således vunden blanding, til den har en form, der egner sig til medicinsk anvendelse.

Opfindelsen er nærmere belyst ved nedenstående eksempler.

20 EKSEMPEL 1

Fremstilling af (-)-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat

- 25 3,10 g (10,1 millimol) (-)-apovincaminol opløses i 60 ml vandfrit dichlormethan, hvorefter der tilsættes 3,10 g vandfrit natriumcarbonat og 2,50 g (10,9 millimol) 3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 24 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med 100 ml vand, den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres to gange med hver gang 20 ml dichlormethan. De samlede dichlormethanfaser tørres over magnesiumsulfat, filtreres, og filtratet indampes i vakuum. Derved fås 4,50 g af
30 titelforbindelsen, udbytte 89,1%.

Bruttoformel $C_{30}H_{34}N_2O_5$. Molekylvægt 502,61.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1725$ ($-C=O$) og 1620 ($=C=C=$) cm^{-1} .

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,01 (t, 3H, CH_3CH_2-); 3,72 (s, 6H, 2 x $-OCH_3$); 3,85 (s, 3H, $-OCH_3$); 4,25 (s, 1H, anellering);
 5 5,29 (s, 1H, $-CH=$); 5,4 (m, 2H, $-OCH_2$); 7,0-7,8 (m, 6H, aromatisk).

Massespektrum: $m/e = 502(53)$, $432(100)$, $290(17)$, $261(41)$, $220(19)$, $216(23)$, $212(18)$, $195(35)$.

$[\alpha]_D^{25} = -22,0^\circ$ ($c = 0,7$; CH_2Cl_2).

10 EKSEMPEL 2

Fremstilling af (-)-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrogentartrat

En i eksempel 1 fremstillet forbindelse opløses i diethylether. Til opløsningen sættes en mættet opløsning af D-vinsyre i diethylether,
 15 indtil udfældningen af hydrogentartratsaltet er fuldført. Saltet frafiltreres og tørres. Smeltepunkt, $120-121^\circ C$.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1730$ ($-C=O$) og $1640-1665$ ($=C=C=$) cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -8,5^\circ$ ($c = 1$ i pyridin)

Molekylvægt 652,7.

20 EKSEMPEL 3

Fremstilling af (-)-9-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat og (-)-11-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat

5 g (-)-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat opløses i 50 ml iseddike. Til den vundne opløsning sættes en blanding af 20 ml iseddike
 25 og 10 ml koncentreret salpetersyre ($d = 1,52$) ved $0^\circ C$ under omrøring. Reaktionsblandingen hældes i 350 mg iskoldt vand, og pH-værdien indstilles på 9 ved tilsætning af en 25%'s opløsning af vandigt

ammoniumhydroxid. Den alkaliske opløsning ekstraheres først med 250 ml og derefter to gange med hver gang 200 ml dichlormethan. Den samlede organiske opløsning tørres over vandfrit natriumsulfat og filtreres, og filtratet inddampes til tørhed i vakuum.

- 5 En således vunden isomerblanding adskilles i de to bestanddele ved chromatografi under anvendelse af silicagel 60 som adsorbent og en 10:2-blanding af benzen og acetone som udviklingsmiddel. Under disse betingelser er 9-nitroforbindelsens R_f -værdi større end 11-nitroderivatets R_f -værdi. Således fås 1,7 g af 9-nitroforbindelsen og 1,8 g af
- 10 11-nitroderivatet.

(-)-9-Nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoatets fysiske konstanter er følgende,
smeltepunkt 77-78°C.

$[\alpha]_D = -78,5^\circ$ ($c = 1$ i CHCl_3).

- 15 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,8 (s, 6H, 2 x $\text{CH}_3\text{O-}$); 3,91 (s, 3H, 1 x $\text{CH}_3\text{O-}$); 7,3 (d, 1H, H_{12}); 7,96 (d, 1H, H_{11}); 8,1 (d, 1H, H_{10}).

- (-)-11-Nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoatets fysiske konstanter er følgende,
20 smeltepunkt 72-73°C.

$[\alpha]_D = -134,3^\circ$ ($c = 1$ i CHCl_3).

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,8 (s, 6H, 2 x $\text{CH}_3\text{O-}$); 3,9 (s, 3H, 1 x $\text{CH}_3\text{O-}$); 7,56 (d, 1H, H_9); 8,1 (d, 1H, H_{10}); 8,9 (d, 1H, H_{12}).

EKSEMPEL 4

Fremstilling af 9-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrochlorid og 11-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrochlorid

- 5 Det i eksempel 3 fremstillede 9-nitro- eller 11-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat opløses i methanol, og opløsningens pH-værdi indstilles ved tilsætning af en opløsning af hydrogenchlorid og methanol. Det dannede hydrochloridsalt udfældes ved tilsætning af diethylether. Saltet frafiltreres, vaskes og tørres. 9-Nitroderivatets
- 10 hydrochlorid har et smeltepunkt på 144-150°C, medens 11-nitroderivatets hydrochlorid har et smeltepunkt på 141-144°C.

EKSEMPEL 5

Der fremstilles en creme med følgende sammensætning

	Bestanddel	Mængde (g)
15	Apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat	2
	Propylenglycol	50
	Paraffinolie	26
	Polyethylenglycol	5
20	Stearylalkohol	15
	Glycerol-monostearat	2

- Den aktive bestanddel opløses i propylenglycol i vandbad (idet badets temperatur ikke overstiger 50°C). De øvrige bestanddele opvarmes, indtil de smelter, og afkøles derefter til 40-45°C under konstant
- 25 omrøring. Til de smeltede bestanddele sættes under omrøring opløsningen af den aktive bestanddel, og den således vundne creme afkøles under omrøring.

På tilsvarende måde fremstilles cremer, der indeholder henholdsvis 0,25%, 0,5%, 1,0% og 1,5% af den aktive bestanddel.

Den aktive bestanddel 9-nitro- eller 11-nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat kan også anvendes.

EKSEMPEL 6

Der fremstilles en creme med følgende sammensætning

5	Bestanddel	Mængde (g)
	9-Nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat	2
	Triamcinolonacetonid	0,1
10	Glycerol-monostearat	3,0
	Polyethylenglycol 400	5,0
	Stearylalkohol	13,0
	Paraffinolie	24,9
	Propylenglycol	53,0

- 15 Der gås frem på tilsvarende måde som i eksempel 5 med undtagelse af, at der opløses to aktive bestanddele i propylenglycol. 11-Nitroderivatet eller apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoatet kan ligeledes anvendes som aktiv bestanddel.

EKSEMPEL 7

- 20 Fremstilling af en tinkturopløsning med følgende sammensætning

	Bestanddel	Mængde (g)
	9-Nitro-apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat	1
25	Propylenglycol	30
	96% s methanol	69

Den ovennævnte fremgangsmåde kan også udføres under anvendelse af 11-nitroderivaterne som de aktive bestanddele.

EKSEMPEL 8

Der fremstilles en tinkturopløsning med følgende sammensætning

5	Bestanddel	Mængde (%)
	Apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrogentartrat	1
	Propylenglycol	30
10	96%'s ethanol	47
	Destilleret vand	22

EKSEMPEL 9

Der fremstilles en aerosol med følgende sammensætning

15	Bestanddel	Mængde (%)
	Apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrogentartrat	0,5
	Propylenglycol	30
	Isopropylmyristat	4,5
20	Freon	65

9-Nitro- eller 11-nitroderivatet kan også anvendes som aktiv bestanddel.

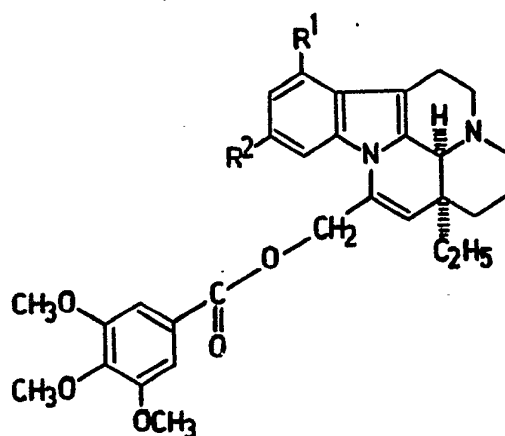
EKSEMPEL 10

Der fremstilles et aerosolskum med følgende sammensætning

	Bestanddel	Mængde (%)
5	Apovincaminol-3',4',5'-trimethoxybenzoat-hydrogentartrat	2
	Cetostearylalkohol	1
	Benzylalkohol	2
	Polyoxyethylensorbitan-monostearat	15
10	96%'s ethanol	30
	Destilleret vand	30
	Freon	20

PATENTKRAV

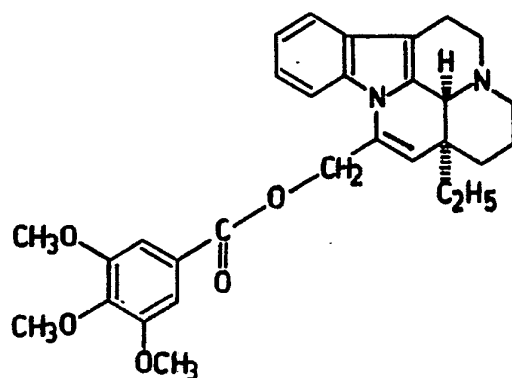
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af apovincaminol-3',4',5'-tri-
15 methoxybenzoatderivater med den almene formel I



hvor R¹ og R² enten begge betegner hydrogen, eller hvor ét af symbolerne R¹ og R² betegner hydrogen og det andet betegner nitro, eller farmaceutisk tolerable syreadditionssalte deraf,

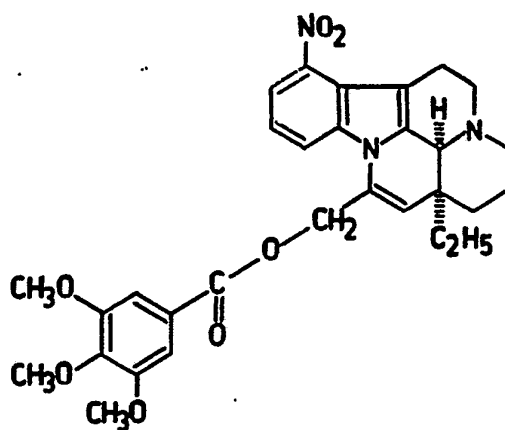
k e n d e t e g n e t ved, at apovincaminol eller et syreadditionssalt deraf omsættes med 3,4,5-trimethoxybenzoesyre eller et reaktivt acylerende derivat deraf, hvorefter fremstillede forbindelser med formlen Ia

5

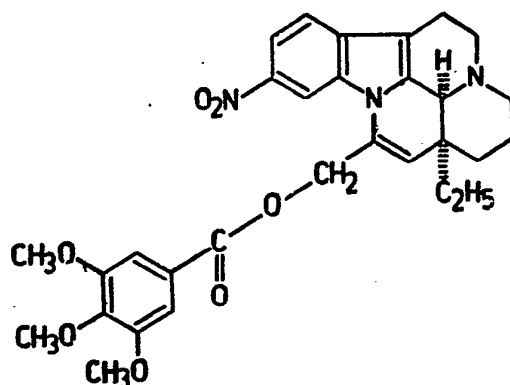


Ia

isoleres, eller omdannes til et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt deraf, eller om ønsket nitreres, hvorefter den ved nitreringen vundne blanding af forbindelserne med formlen Ib og Ic



Ib



1c

adskilles i de to bestanddele, og en fremstillet forbindelse med form-
len Ib eller Ic om ønsket omdannes til et farmaceutisk tolerabelt
syreadditionssalt deraf.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles apovincaminol-3',4',5'-
trimethoxybenzoat eller farmaceutisk tolerable syreadditionssalte deraf.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 9-nitro-apovincaminol-
3',4',5'-trimethoxybenzoat eller farmaceutisk tolerable syreadditions-
10 salte deraf.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 11-nitro-apovincami-
nol-3',4',5'-trimethoxybenzoat eller farmaceutisk tolerable syreadditi-
15 onssalte deraf.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der som acyleringsmiddel anvendes
3,4,5-trimethoxy-benzoylchlorid.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 5,
k e n d e t e g n e t ved, at acyleringen udføres i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at nitreringen udføres i nærværelse af iseddike.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 7,
k e n d e t e g n e t ved, at nitreringen udføres ved en temperatur på ca. 0°C.