

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803025 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 803025

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.09.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.09.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.10.1979 US 80,768

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kornfeld, Edmund Carl, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Bach, Nicholas James, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av farmakologist aktiva ergolinderivat.

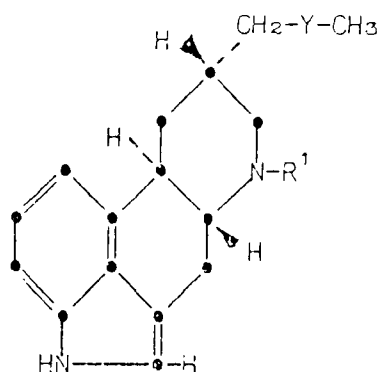
Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana,
Yhdysvallat

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva ergolinderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, farmakologisesti aktiivisten D-6-n-propyyliergoliinien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia lievitettäessä Parkinsonin oireyhtymää sitä potevissa ihmisissä ja alennettaessa prolaktiinin pitoisuutta imettäväsissä.

US-patentissa n:o 4, 166,182 on julkistettu D-6-n-propyyli-8 β -metoksimetyyliergoliini ja D-6-n-propyyli-8 β -metyylimerkaptometyyliergoliini. Jälkimmäiselle lääkkeelle on annettu yleisnimi pergolidi ja tällä hetkellä sitä testataan kliinisesti prolaktiinin estoaineena ja parkinsonismin hoidossa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti tarjotaan menetelmä D-6-n-propyyliergoliinin valmistamiseksi, joka on kaavaa II



jossa Y on O tai S ja R^1 on n-propyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että annetaan D-6-n-propyyli-8 β -mesyylioksimetyyliergoliinin reagoida metyylimerkaptaanin natriumsuolan tai natriummetylaatin kanssa ja valinnaisesti eristetään yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Tämän keksinnön farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin kuuluvat epäorgaanisista hapoista johdetut suolat hapon ollessa esim. kloorivetyhappo, typpihappo, fosforihappo, rikkihappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, typpihapoke, fosforihapoke jne. sekä myrkyttömistä orgaanisista hapoista johdetut suolat joita happoja ovat esim. alifaattiset mono- ja dikarboksyylihapot, fenyyli-substituoidut alkaanihapot, hydroksialkaani- ja alkadienihapot, aromaattiset hapot, alifaattiset ja aromaattiset sulfonihapot jne. Tällaisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, fluoridi, asetaatti, propionaatti, dekaanoaatti, kaprylaatti, akrylaatti, formiaatti, isobutyraatti, kapraatti, heptanoaatti, propiolaatti, oksalaatti, malonaatti, suksinaatti, suberaatti, sebasaatti, fumaraatti, maleaatti, mandelaatti, butyyni-1,4-dioaatti, heksyyni-1,6-dioaatti, bentsoaatti, klorobentsoaatti,

metyylibentsoaatti, dinitrobentsoaatti, hydroksibentsoaatti, metoksibentsoaatti, ftalaatti, tereftalaatti, bentseenisulfonaatti, tolu-eenisulfonaatti, klorobentseenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti, fenyyliasettaatti, fenyylipropionaatti, fenyylibutyraatti, sitraatti, laktaatti, β -hydroksibutyraatti, glykollaatti, malaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, propaanisulfonaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti ja vastaavat suolat.

Tämän keksinnön yhdisteet valmistetaan seuraavasti: Lysergiinihappo eli D-6-metyyli-8 β -karboksi-9-ergoleeni hydrataan jalometallikatalyytin kuten platinakatalyytin avulla vastaavaksi D-6-metyyli-8 β -karboksi-ergoliiniksi. Esteröimällä happamalla metanolilla saadaan vastaava 8 β -metoksikarbonyylijohtannainen. Sitten tämä yhdiste N-demetyloidaan käsittelemällä syaanibromidilla (joka korvaa metyylin CN:llä) ja sitten pelkistetään muodostunut 6-syanojohtannainen sinkillä ja etikkahapolla. Tämän jälkeen 8 β -metoksikarbonyyli-ergoliini alkyloidaan 6-asemassa propyylijodidilla ja saadaan vastaava D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyli-ergoliini.

Sitten annetaan näin valmistetun D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyli-ergoliinin reagoida m-kloroperbentsoehapon kanssa, muodostu-
nutta välituotetta käsitellään asetanihydridin ja trietyyliamiinin seol-
sella ja saadaan D-6-n-propyyli-8-metoksikarbonyyli-7-ergoleeni. Mene-
telmän mallina on ollut menetelmä Stutz ja Stadler. Tetrahedron Lett.
5095 (1973), jotka suorittivat samanlaisen reaktion vastaavalla
D-6-metyylijohtannaisella. Pelkistämällä 7,8-kaksoissidos raskasme-
tallikatalyytin kuten platinakatalyytin läsnäollessa saadaan vastaava
D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyli-ergoliini. Tätä pelkistystä kuva-
taan artikkelissa Stutz et al., J. Med. Chem., 21, 754 (1978). Nou-
dattamalla edelleen tätä jälkimmäistä Stutz et al.-menetelmää metoksi-
karbonyyliryhmä pelkistetään litiumalumiinihydridillä hydroksimetyyli-
ryhmäksi. Sitten hydroksimetyyliryhmä esteröidään metaanisulfonyyli-
kloridilla ja muodostuneen mesylaatin annetaan reagoida metyyli-merkapi-
taanin natriumsuolan tai natriummetylaatin kanssa kuten on kuvattu
US-patentissa n:o 4,166,182, 3,959,288 tai 3,901,894. Näin muodos-
tunut 8 β -metoksimetyyli- tai 8 β -metyylimerkaptometyylijohtannainen
eristetään tavalliseen tapaan happoadditiosuolansa muodossa, esim.
metaanisulfonihapon, maleiinihapon tai vastaavan kanssa muodostuvana
suolana.

Seuraavat erityisesimerkit valaisevat edelleen tätä keksintöä.

Valmistus 1

D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinin valmistus

Liuotettiin 10 g D-6-metyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinia (metyylidihydrolysergaattia) 300 ml:aan metyleenidikloridia. Lisättiin 10 g syaanibromidia ja muodostunutta seosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Orgaanista kerrosta pestiin laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella reagoimattoman lähtöaineksen poistamiseksi ja sitten vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja liuotin poistettiin siitä haihduttamalla. Saatiin 10 g D-6-syano-8 β -metoksikarbonyyliergoliinia, sp. 205° - 206° C.

Seosta, jossa oli 10 g yllä saatua 6-syanoergoliinia, 50 g sinkkipölyä, 400 ml jääetikkaa ja 80 ml vettä, kuumennettiin pystyjäähdyttäen tyypikehässä 16,5 tuntia. Sitten reaktioseos suodatettiin ja suodos kaadettiin jäihin. Laimennettu suodos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 14-n ammoniumhydroksidivesiliuosta. Nyt emäksistä suodosta uutettiin useita kertoja kloroformilla, kloroformiuutteet yhdistettiin, yhdistettyjä uutteita pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla kloroformi saatiin D-8 β -metoksikarbonyyliergoliini.

Tämä tuote liuotettiin lisäpuhdistamatta 250 ml:aan dimetyyli-formamidia (DMF). Lisättiin 7 g kaliumkarbonaattia sekä 8,8 ml n-propyylijodidia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa n. 21 tuntia ja sitten se laimennettiin vedellä. Laimennettua reaktioseosta uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiutteet yhdistettiin, yhdistettyjä uutteita pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliini kiteisenä jäännöksenä. Kiteitä pestiin eetterin ja heksaanin seoksella. Näin saadun D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinin sulamispiste oli n. 206° - 208° C, saanto 5,6 g.

Valmistus 2

D-6-n-propyyli-8-metoksikarbonyyli-7-ergoleenin valmistus

Liuotettiin 3 g D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinia 150 ml:aan metyleenidikloridia ja liuos jäähdytettiin lämpötilaan -25° ... -35° C. Lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 2 g m-kloroperbentsoehappoa 15 ml:ssa metyleenidikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin samalla lämpötila-alueella n. 20 minuuttia ja sitten lisättiin

1,0 ml asetanhydridiä ja 6,9 ml trietyleeniamiinia. Tätä jälkimmäistä reaktioseosta sekoitettiin 90 minuuttia lämpötilassa $-30^{\circ}\dots+5^{\circ}\text{C}$. Sitten reaktioseos laimennettiin natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja muodostunutta seosta uutettiin metyleenidikloridilla. Metyleenidikloridiuutetta pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin yllä kuvatulla tavalla valmistettua D-6-n-propyyli-8-metoksikarbonyyli-7-ergoleenia sisältävä jäännös. Jäännöksen kloroformiliuos kromatografioitiin 150 g:lla florisilia eluoiden kloroformilla, jossa oli 0-1 % metanolia. Fraktiot, jotka TLC:n mukaan sisälsivät D-6-n propyyli-8-metoksikarbonyyli-7-ergoleenia, yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin niistä. Saatiin n. 700 mg, sp. n. $193^{\circ}\text{--}194^{\circ}\text{C}$ (hajoaa).

Analyysi

Laskettu: C 73,52 H 7,14 N 9,03

Saatu: C 73,58 H 6,85 N 8,93

Valmistus 3

D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinin valmistus

Liuotettiin n. 420 mg D-6-n-propyyli-8-metoksikarbonyyli-7-ergoleeniä 50 ml:aan DMF:ään ja jäätikan 1:2-liuotinseosta. Liuos hydraattiin Adams-laitteessa 0,5 g:lla platinaoksidikatalyyttiä vedyn paineessa n. $4,2\text{ kp/cm}^2$. Kun teoreettinen määrä vetyä oli absorboitunut, hydrausseos suodatettiin ja suodos kaadettiin jäihin. Vesiseos tehtiin emäksiseksi 14-n ammoniumhydroksidivesiliuoksella. Muodostunutta emäksistä seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti-uutetta pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla etyyliasetaatti saatiin jäännös, joka ohutkerroskromatografioitaessa jakaantui kahdeksi päätäpläksi, jotka osoittivat kaksi reaktiotuotetta eli 8 α - ja 8 β -isomeerin. Jäännöksen eetteriliuos kromatografioitiin 30 g:lla florisilia eluoiden eetterillä.

Ohutkerroskromatografiassa eluaatin ensimmäinen fraktio jakaantui kahdeksi päätäpläksi, mutta fraktiot 2-6 muodostivat vain yhtä ainetta osittavan täplän. Ensimmäinen fraktio ohutkerroskromatografioitiin preparatiivisesti eluoiden eetterillä ja TLC:n mukaan D-6-n-propyyli-8 α -metoksikarbonyyliergoliinista muodostuvat fraktiot yhdistettiin ja liuotin poistettiin niistä.

repatiivisella levyllä tämä aines eteni hitaammin ja nopeammin etenevästä kerroksesta erottamisen jälkeen se yhdistettiin fraktioihin 2-6. Haihduttamalla liuotin yhdistetyistä fraktioista saatiin D-6-n-propyyli-8 α -metoksikarbonyyliergoliini, jonka analyysi oli seuraava. Analyysi

Laskettu: C 73,05 H 7,74 N 8,97

Saatu: C 72,80 H 7,81 N 8,72

Saanto 0,14 g.

Valmistus 4

D-6-n-propyyli-8 α -hydroksimetyyliergoliinin valmistus

Kaksi grammaa esimerkin 3 menetelmän mukaan valmistettua erottamatonta seosta, joka muodostui D-6-n-propyyli-8 β -metoksikarbonyyliergoliinista ja sen 8 α -isomeeristä, liuotettiin 125 ml:aan tetrahydrofuraania (THF). Lisättiin annoksittain 2 g litiumalumiinihydridiä ja muodostunutta seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 1,5 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin ja litiumalumiinihydridin ylimäärä hajotettiin lisäämällä etyyliasetaattia. Lisättiin 10 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta mahdollisten organometalliyhdisteiden hajottamiseksi ja muodostunutta seosta laimennettiin edelleen vedellä. Emäksistä vesiseosta uutettiin useita kertoja kloroformin ja isopropanolin liuotinseoksella. Orgaaniset uutteen yhdistettiin, yhdistettyjä uutteen pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Muodostuneen jäännöksen ohutkerroskromatografiointi osoitti sen muodostuvan kahdesta aineksesta eli D-6-n-propyyli-8 α -hydroksimetyyliergoliinista ja sen 8 β -isomeeristä. Jäännöksen kloroformiliuos kromatografioitiin 35 g:lla florisilla eluoiden 2-4 % metanolia sisältävällä kloroformilla. Fraktiot, jotka TLC:n mukaan muodostuivat samasta aineksesta, yhdistettiin. Saatiin 870 mg D-6-n-propyyli-8 β -hydroksimetyyliergoliinia, sp. 174 $^{\circ}$ - 176 $^{\circ}$ C, yhdistämällä TLC:n mukaan tätä yhdistettä sisältävät fraktiot ja haihduttamalla niistä liuotin. TLC:n mukaan toista komponenttia sisältävät fraktiot yhdistettiin ja saatiin 110 mg D-6-n-propyyli-8 α -hydroksimetyyliergoliinia, sp. 134 $^{\circ}$ - 135 $^{\circ}$ C, eetteri-heksaanista yydelleenkiteyttämisen jälkeen.

Valmistus 5

D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinin valmistus

Liuotettiin n. 0,5 g D-6-n-propyyli-8 α -hydroksimetyyliergoliinia 20 ml:aan pyridiiniä. Lisättiin 0,5 ml metaanisulfonyyli-kloridia ja muodostunutta seosta sekoitettiin n. 90 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos laimennettiin 10 %:lla ammoniumhydroksidivesiliuoksella. Emäksistä kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute eristettiin, pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, jonka pääkomponenttina oli D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliini. Jäännöksen kloroformiliuos kromatografioitiin 30 g:lla florisilia eluoiden kloroformilla. Yhdistettiin fraktiot jotka TLC:n mukaan muodostuivat D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinista ja liuotin poistettiin yhdistetystä uutteesta. Kiteyttämällä muodostunut jäännös uudelleen saatiin 500 mg D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinia, sp. n. 95°C.

Analyysi

Laskettu: C 62,96 H 7,23 N 7,73 S 8,85

Saatu: C 62,82 H 7,24 N 8,00 S 8,81

Esimerkki 1

D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliinin valmistus

Valmistettiin liuos, jossa oli 470 mg D-6-n propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinia ja 10 ml dimetyyliformamidia. Tämä liuos lisättiin hitaasti liuokseen, jossa oli 1 ml:ssa metyylimerkaptaania ja 520 mg:sta natriumhydridiä valmistettu metyylimerkaptaanin natriumsuola 25 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin 4,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja typpisuojaissa. Reaktioseoksesta otetun määräosan ohutkerroskromatografiassa muodostui vain yksi täplä, jonka R_f -arvo oli pienempi kuin lähtöaineksella. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja vesiseosta uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiutteet eristettiin ja yhdistettiin ja yhdistettyjä utteita pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella. Yhdistetyt uutteet kuivattiin ja liuotin poistettiin niistä haihduttamalla. Muodostunut jäännös liuotettiin eetteriin ja eetteriliuos suodatettiin florisilin läpi. Metaanisulfonaattisuola valmistettiin liuottamalla jäännös 25 ml:aan kuumaa metanolia. Lisättiin ekvivalenttimäärän metaanisulfonihappoa sisältävä metanoliliuos ja muodostunut liuos jäähdytettiin. Sitten seos laimennettiin eetterillä ja metaanisulfonaattisuola saostui. Saatiin D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkapto-

metyyliergoliinimetaanisulfonaatti, sp. 206° - 208° C (hajoaa), saanto 200 mg. Saatiin toinenkin fraktio, saanto 220 mg.

D-6-n-propyyli-8 α -metoksimetyyliergoliini voidaan valmistaa korvaamalla yllä olevassa esimerkissä metyylimerkaptaanin natriumsuola natriummetylaatilla.

Osoituksena tämän keksinnön yhdisteiden hyödyllisyydestä Parkinsonin oireyhtymän hoidossa on havaittu, että ne vaikuttavat kiertämiskäyttäytymiseen koemenetelmässä, jossa käytetään 6-hydroksidopamiinilla vammautettuja rottia. Tässä kokeessa käytettiin nigro-neostriaalivammautettuja rottia, jotka on preparoitu menetelmän Ungerstedt ja Arbuthnott, Brain Res., 24, 485 (1970) mukaan. Yhdiste, jolla on dopamiinin kaltainen vaikutus, saa rotat kiertämään ympyrää vamppuolen vastakkaiseen suuntaan. Yhdisteestä toiseen vaihtelevan latenssiajan jälkeen kierrosten määrä lasketaan 15 minuutin aikana. D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliinimesyylaatti aiheutti keskimäärin 98 kierrosta vammautettua rottia kohti vastaonteloon annetun annoksen ollessa 0,1 mg/kg ja 90 kierrosta annoksen ollessa 0,05 mg/kg. Kaikki rotat kiersivät ympyrää molemmilla annoksilla.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia prolaktiinin estoaineita ja sellaisina niitä voidaan käyttää epänormaalin maidonerityksen kuten synnytyksen jälkeisen maidoneristyksen ja maidonvuodon hoidossa.

Osoituksena tämän keksinnön yhdisteiden hyödyllisyydestä hoidettaessa sairauksia, joissa on toivottavaa vähentää prolaktiinin pitoisuutta, on havaittu, että yhdisteet estävät prolaktiinia seuraavan menetelmän mukaan.

Täysikasvuisia Spragne-Dawley-kannan koirasrottia, paino n. 200 g, pidettiin ilmastoidussa, valaistukseltaan kontrolloidussa huoneessa (valot päällä klo 6-20) ja niille annettiin vapaasti laboratoriomuonaa ja vettä. Jokaisen rotan vatsaonteloon ruiskutettiin 2,0 ml reserpiiniä vesisuspensionä 18 tuntia ennen ergoliinijohdannaisen antoa. Reserpiinin tehtävänä oli pitää prolaktiinipitoisuudet tasaisen suurina. D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliini liuotettiin 10 %:een etanoliin konsentraationä 10 mikrog/ml ja ruiskutettiin vatsaonteloon annoksina 5, 50 ja 500 mikrog/kg 10 rotan muodostamiin ryhmiin.

Kymmenen koskemattoman koirasrotan muodostamaan kontrolliryhmään ruiskutettiin sama määrä 10 %:sta etanolia. Tunnin kuluttua käsittelystä kaikki rotat tapettiin kaitkaisemalla pää ja prolaktiini määritettiin 150 μ l:n määräosista seerumia. Tuloksia käsiteltiin statistisesti käyttäen Studentin "t"-testiä prolaktiinipitoisuuden vaihteluiden merkitsevyystason "p" laskemiseksi.

Käsiteltyjen rottien prolaktiinipitoisuuden ja kontrollirottien prolaktiinipitoisuuden ero jaettuna kontrollirottien prolaktiinipitoisuudella ilmoittaa tämän keksinnön yhdisteiden aiheuttaman prolaktiini-prosentuaalisen eston. Nämä D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliinimesyylaatin aiheuttamat prosentuaaliset estoarvot ilmenevät alla olevasta taulukosta 2. Taulukossa sarake 1 ilmoittaa käytetyn annostelun, sarakkeet 2 ja 3 kontrollirottien ja käsiteltyjen rottien seerumin prolaktiinipitoisuudet nanog/ml, sarake 4 prosentuaalisen eston ja sarake 5 merkitsevyystason "p".

Taulukko

Ruiske vatsa- onteloon mikrog/kg	Seerumin prolaktiinipitoisuus			Seerumin prolaktiinin			Merkitse-		
	(ng/ml)			prolaktiinin			vyystaso'		
	Kontrolliryhmä			Hoitoryhmä			esto		
500	17,7	±	2,6	1,9	±	0,5	89	p	0,001
50	17,7	±	2,6	1,6	±	0,3	91	p	0,001
5	17,7	±	2,6	4,6	±	0,7	74	P	0,001

Tämän keksinnön yhdisteet alentavat myös verenpainetta itse-syntyistä verenpainetautiä potevissa rotissa ja siten ne ovat potenti-aalisesti käyttökelpoisia hoidettaessa imettäväisten verenpainetautiä.

Käytettäessä tämän keksinnön yhdisteitä prolaktiinin erityksen estämiseksi tai Parkinsonin oireyhtymän hoitamiseksi tai vaikuttamaan muulla tavoin framakologisesti yllä olevan kaavan II ergoliini tai sen suola farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa formuloidaan ja annetaan kohteelle, joka sairastaa parkinsonismia tai jonka prolaktiinipitoisuutta on alennettava. Yleensä ergoleenijohdannainen formuloidaan annettavaksi mukavasti suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolista ja tyyppillisesti antomäärä on n. 0,01-3 mg/kg imettäväisen kehonpainoa D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliinin suositeltava annos.

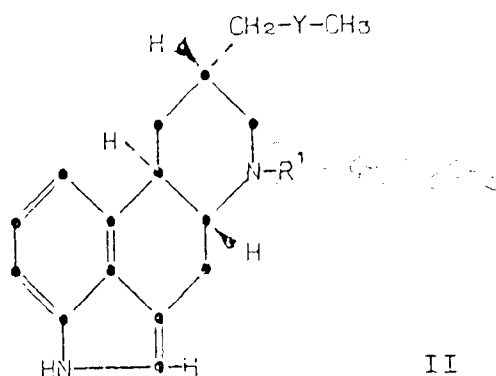
on 0,01-0,5 mg/kg.

Normaalisti tällaisia annoksia annetaan 1-4 kertaa päivässä. Aktiivinen ergoleeeniyhdiste ja erityisesti sen myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat sopivat erityisen hyvin annettaviksi suun kautta ja mieluiten ne formuloidaan suun kautta antoa varten tablettien, suspensioiden, gelatiinikapselien tai vastaavien muodossa. Lääke formuloidaan sopivasti sekoittamalla yhdistettä ja asianmukaisia täyteaineita, kantajia, laimentimia, apuaineita ja vastaavia. Esimerkkejä tavanomaisesti lisätyistä laimentimista, täyteaineista ja kantajista ovat glukoosi, tärkkelys, ruokosokeri, maissiöljy, sorbitoli, mannitoli, propyleeniglykoli, kalsiumsilikaatti, etyyliilaktaatti, metyylihydroksibentsoaatti ja vastaavat. Tyypillinen formulointi suun kautta antoa varten muodostuu esim. yllä olevan kaavan yhdisteestä, mieluiten myrkyttömän, farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolansa muodossa, määränä n. 0,01-0,5 mg ja sekoitettuna tavanomaisiin kantajiin kuten tärkkelysjauheeseen ja ruokosokeriin, joista kunkin määrä on n. 200 mg. Tällainen koostumus voidaan puristaa tableteiksi tai sulkea tyhjiin, toisiinsa työntyvistä puolikkaista muodostuviin gelatiinikapseleihin annettavaksi mukavasti suun kautta.

Suun kautta anto on suositeltava. Annettaessa ruoansulatuskanavan ulkopuolitse asianmukainen farmaseuttinen formulointi ruiskutetaan mieluiten ihon alle. Yhtä tehokkaita ovat muut ruoansulatuskanavan ulkopuoliset antotavat kuten ruiskuttaminen vatsaonteloon, lihakseen tai laskimoon. Ruiskutettaessa laskimoon tai lihakseen käytetään erityisesti vesiliukoista, farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Voidaan esim. sekoittaa n. 0,5 mg yllä olevan kaavan yhdistettä ja erityisesti sen happoadditiosuolaa kuten metaanisulfonaattisuolaa sekä sopivia laimentimia kuten mannitolia, ruokosokeria tai vastaavia ja liuottaa sopivaan liuottimeen, esim. 100 ml:aan ruokasuolaliuosta. Tällainen koostumus voidaan ruiskuttaa kohteen laskimoon esim. tiputtaen 2-6 tunnin aikana. Vaihtoehtoisesti voidaan sekoittaa yllä olevan kaavan tehoyhdistettä ja tavanomaisesti käytettyjä laimentimia ja ruiskuttaa lihakseen annoksena n. 0,01-0,5 mg 2-4 kertaa päivässä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä D-6-n-propyyliergoliinin valmistamiseksi, joka on kaavaa



jossa Y on O tai S ja R^1 on n-propyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että annetaan D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinin reagoida metyylimerkaptaanin natriumsuolan tai natriummetylaatin kanssa.

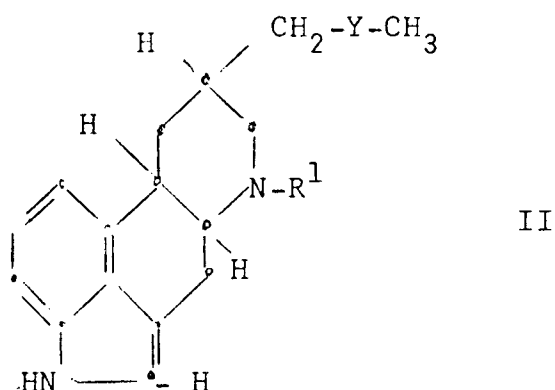
2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen D-6-n-propyyli-8 α -metyylimerkaptometyyliergoliinin valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että annetaan D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinin reagoida metyylimerkaptaanin natriumsuolan kanssa dimetyyliformamidissa.

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen D-6-n-propyyli-8 α -metoksimetyyliergoliinin valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että annetaan D-6-n-propyyli-8 α -mesyylioksimetyyliergoliinin reagoida natriummetylaatin kanssa dimetyyliformamidissa.

4. D-6-n-propyyliergoliini valmistettuna jonkun patenttivaatimus 1-3 mukaisen menetelmän avulla.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett D-6-n-propylergolin med formeln



vari Y är O eller S, och R^1 är n-propyl, eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar D-6-n-propyl-8 α -mesyloxi-metylergolin med natriumsaltet av metylmerkaptan eller med natriummetylat, och eventuellt isolerar ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

2. Förfarande för framställning av D-6-n-propyl-8 α -metylmerkaptometylergolin med natriumsaltet av metylmerkaptan i dimetylformamid.

3. Förfarande för framställning av D-6-n-propyl-8 α -metoximetylergolin enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar D-6-n-propyl-8 α -mesyloxi-metylergolin med natriummetylat i dimetylformamid.

4. D-6-n-Propylergolin närhelst det framställts genom ett förfarande enligt något av patentkraven 1-3.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

790351 (CO7D 457/02)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI (P) 61188 (CO7D 457/02)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

19.3.1984

Ulla Hart

Allekirjoitus