



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85705

C (12) Patenttihakemus
Patent application

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 487/06 // (C 07D 487/06, 221:00, 221:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	873145
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.07.87
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	16.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.01.88
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	14.02.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
22.07.86 GB 8617907 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati, 24, Milano, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Temperilli, Aldemio, Via Anguissola, 21, Milano, Italia, (IT)
2. Eccel, Rosanna, Via Circonvallazione, 24, Corante D'Adda (MI), Italia, (IT)
3. Brambilla, Enzo, Via Giovanni XXIII, 9, Mariano Comense (CO), Italia, (IT)
4. Salvati, Patricia, Via Valera, 16, Arese (MI), Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien abeo-ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av abeoergolinderivat med antihypertensiv aktivitet

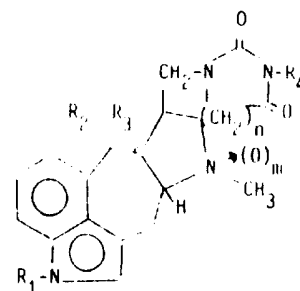
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 66871 (C 07D 487/06), EP C 126968 (C 07D 457/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

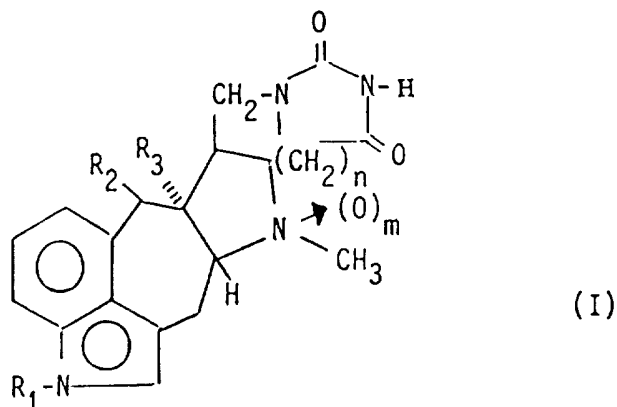
Tämä keksintö koskee uusia tetrasyklisiä indolijohdannaista, joilla on kaava (I), jossa R_1 on vety tai metyyli; R_2 ja R_3 ovat molemmat vetyä tai R_2 ja R_3 yhdessä tarkoittavat kemiallista sidosta, R_4 tarkoittaa vetyatomia tai hiilivetyryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, n on 1 tai 2, ja m on nolla tai 1, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suoloja. Yhdisteet ovat antihypertensiivisiä aineita. Keksintö koskee myös niiden valmistusta ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät niitä.

Denna uppfinning avser nya tetracykliska indolderivat med formeln (I), i vilken R_1 är väte eller metyl; R_2 och R_3 är vardera väte eller R_2 och R_3 tillsammans betecknar en kemisk bindning; R_4 betecknar en väteatom eller en kolvätegrupp med 1-4 kolatomer; n är 1 eller 2; m är noll eller 1, och deras farmaceutiskt godtagbara salter. Föreningarna är antihypertensiva ämnen. Uppfinningen avser också deras framställning samt farmaceutiska kompositioner, vilka innehåller dessa föreningar,



Menetelmä antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien abeo-ergoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien tetrasyklisten indolijohdannaisten valmistamiseksi. Erityisesti tämän keksinnön mukaisesti valmistetaan uusia 5(10 → 9)abeo-ergoliinijohdannaista, joilla on yleinen kaava (I)



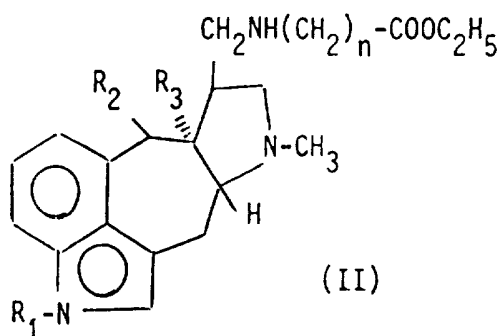
jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää, R_2 ja R_3 tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai ne yhdessä tarkoittavat kemiallista sidosta ja n on 1 tai 2 ja m on nolla tai 1.

Näiden ergoliinijohdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat kuuluvat keksinnön piiriin.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tarkoittavat suoloja, jotka säilyttävät vapaiden emästen biologisen tehokkuuden ja ominaisuudet ja jotka eivät ole biologisesti tai muulla tavoin haitallisia, kun ne muodostetaan epäorgaanisten happojen, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi- tai fosforihapon kanssa ja orgaanisten happojen, kuten etikka-, propioni-, glykoli-, palorypäle-, oksaali-, omena-, maloni-, meripihka-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, p-tolueenisulfony- ja salisyylihapon kanssa.

EP-patenttihakemuksessa 126 968 on kuvattu antihyperten-
siivisiä ergoliinijohdannaisia, jotka runkorakenteeltaan
kuitenkin poikkeavat tämän keksinnön mukaisista yhdisteis-
tä. Niiden on myös jäljempänä esitettyssä koeselostuksessa
osoitettu olevan vähemmän aktiivisia. FI-patentissa 66871
kuvataan abeoergoliiniyhdisteitä, joissa on propionyyli-
tähde runko-osan 8-asemassa, kun taas tämän keksinnön mu-
kaisissa yhdisteissä vastaavassa asemassa on heterosyklyy-
limetyyliryhmä.

Menetelmässä 5(10 → 9)abeo-ergoliinijohdannaisten valmis-
tamiseksi, joilla on yleinen kaava (I), 5(10 → 9)abeo-er-
goliini, jonka kaava (II) on



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, kon-
densoidaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



ja muodostuneiden syklisten yhdisteiden mahdollinen N-ha-
petusvaihe orgaanisten perhappojen, kuten perbentsoe- tai
monoperftaali- tai m-klooriperbentsoehapon kanssa tuottaa
kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa m on 1.

Kondensaatio-syklisointi-menetelmä voidaan suorittaa liuot-
timessa, kuten vedessä tai etanolissa lisäämällä happoa,
kuten kloorivetyhappoa, lämpötilassa, joka on 50°C:sta
100°C:seen, 2 - 10 tunnin ajan. Mahdollinen N-hapetusmene-
telmä voidaan suorittaa liuottimessa, kuten kloroformissa

tai tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa, lämpötilassa, joka on 0-25°C, 2 tunnin ajan. Yleisen kaavan (II) mukaiset 5-(10 → 9)abeo-ergoliinit voidaan valmistaa va-
kiintuneilla menetelmillä lähtemällä tunnetuista yhdis-
teistä.

Erään edullisen menetelmän mukaisesti yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa n on 1, voidaan saada antamalla sopivan 5(10 → 9)abeo-ergoliinimetaaniamiinin reagoida etyyliakrylaatin kanssa. Vaihtoehtoisesti kaavan $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_2\text{H}_5$ mukainen yhdiste, jossa n tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan saattaa reagoimaan sopivan 5(10 → 9)-abeo-ergoliinimetaaniamiinin kanssa happoa poistavan aineen, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa, yleisen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja ne voidaan muodostaa in situ saattamalla sen sopiva suola reagoimaan hapon, kuten kloorivetyhapon kanssa. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vapaat emäsmuodot voidaan muuttaa happoadditiosuolamuodoiksi tavanomaiseen tapaan ja päinvastoin.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia antihypertensiivisinä aineina, joilla vaikutus alkaa hitaasti ja aktiivisuus kestää pitkään.

ANTIHYPERTENSIIVISEN AKTIIVISUUDEN ARVIOIMINEN

MENETELMÄT:

Keskimääräisen verenpaineen (mean blood pressure = MBP) valtimonsisäiset mittaukset suoritettiin katetreilla (PE 50, Clay Adams), jotka oli siirretty rotan (SHR) oikeaan pääntaltimeen halotaaninukutuksessa. Kaksikymmentä tuntia leikkauksen jälkeen eläimet laitettiin Ballman-häkkeihin ja valtimokanyyli kytkettiin paineenmittauslaitteen väli-

tyksellä Beckman-verenpainerekisteröintilaitteeseen keskimääräisen verenpaineen jatkuvaa seurantaa varten.

MBP rekisteröitiin ennen oraalista annostusta (lähtöarvot ja 15-30-60-120-240 minuuttia aina 2 tuntiin asti käsitte-lystä. 7-8 rotan ryhmät käsiteltiin oraalisesti yksittäisellä annoksella testattavaa yhdistettä tai kantoainetta, metoselli 0,5 %:inen paino/til. (0,2 ml/100 kg kehon painoa). ED₂₅-arvo laskettiin jokaiselle yhdisteelle annosvastaavuus-regressiokäyrästä.

Vertailun vuoksi testattiin myös standardilääkkeenä kap-topriili.

ED₂₅-arvot (annos, joka alentaa 25 mmHg:llä keskimääräistä verenpainetta), jotka saatiin yhdisteillä tutkimuksen aikana on esitetty taulukossa I.

MYRKYLLISUUDEN ARVIOIMINEN

Kolme uroshiirtä jokaisessa ryhmässä käsiteltiin oraalisesti lääkkeillä, eri annospitoisuuksilla suuntaa antavan (orientative) myrkyllisuuden määrittämiseksi. Hiiriä tarkkailtiin seisemän päivän ajan annostuksen jälkeen. Saadut tulokset (LD₅₀-arvot) on esitetty taulukossa I.

TAULUKKO I

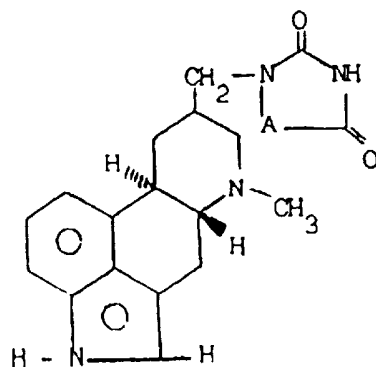
Yhdiste	LD ₅₀ mg.kg ⁻¹ p.o.	ED ₂₅ ja rajat mg.kg ⁻¹ p.o. P = 0,05
FCE 24379 Esimerkki 1b	> 800	1,229 (0,661 - 1,845)
FCE 24778 Esimerkki 1c	> 800	0,402 (0,297 - 0,511)
FCE 24378 Esimerkki 2a	> 800	2,051 (1,180 - 2,971)
FCE 25068 Esimerkki 2b	> 800	4,272 (3,256 - 5,514)
Kaptopriili (standardi lääke)	> 800	13,73 (7,86 - 23,04)

Koeselostus

Keksinnön mukaisia yhdisteitä on verrattu EP-patenttihakemuksen 126968 mukaisiin yhdisteisiin mittaamalla näiden yhdisteiden vaikutus verenpaineen keskimääräiseen alenemiseen koeolosuhteissa.

Kokeissa käytetyt yhdisteet:

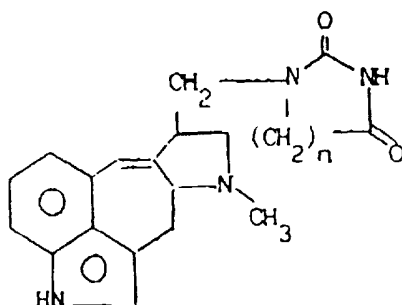
EP-patenttihakemuksen 126968 mukaiset yhdisteet:



FCE 22716, A = CH₂

FCE 22715, A = CH₂CH₂

Tämän hakemuksen mukaiset yhdisteet:



FCE 24379, n = 2

FCE 24378, n = 1

(FCE-koodit ovat laboratoriokoodoja käytetyille yhdisteille).

Kokeet suoritettiin seuraavasti: Tajuiissaan olevilta, 8-10 viikon ikäisiltä urosrotilta (SHR ja Wistar) mitattiin verenpaine. Niiden oikeaan päänvaltimoon asennettiin katetri (PE₅₀ Clay Adams) halotaaninukutuksessa. Päivä leikkauksen jälkeen eläimet pantiin Ballman-häkkiin ja valtimokanyyli yhdistettiin Bell & Howell 4-327-I paineenmuuntajaan ja Beckmanin monikanavaiseen R611 BR piirturiin keskimääräisen verenpaineen ja sydämen lyöntinopeuden jatkuvaksi tarkkailemiseksi. Yhdisteet annettiin suun kautta spontaanisti hypertensiivisille rotille (SHR) annoksen ollessa 20 mg/kg. Mittaukset suoritettiin ennen lääkkeen antamista ja kuuteen tuntiin saakka lääkkeen antamisen jälkeen (6-8 rottaa/ryhmä).

Tulokset:

Keskimääräisen verenpaineen aleneminen (Δ mmHg)

Yhdiste 20 mg/kg p.o.	aika		
	30 min.	60 min.	240 min.
FCE 22716 (EP 126,968)	-35,7	-32,8	-57,8
FCE 24378 (tämä keksintö)	-66,7	-68,3	-61,7
FCE 22715 (EP 126,968)	-33,5	-32,0	-49,0
FCE 24379 (tämä keksintö)	-80,8	-81,7	-68,1

ESIMERKKI 1

1 $1-[5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8}\beta\text{-}$
 $\text{-yyli-metyyli}]-2,4-(1\text{H},3\text{H})\text{-pyrimidiinidioni-}\text{N}_6\text{-oksid}$

5 a) $5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-didehydro-6-metyyli-ergoliini-8}\beta\text{-}$
 -metaaniamiini

10 10,3 g trifenyylifosfiinia, 5,4 g ftaali-imidiä ja 6,9 g
 etyyliatsodikarboksylaattia lisättiin, samalla sekoittaen
 25°C:ssa, liuokseen, jossa oli 5 g $5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-di-}$
 $\text{dehydro-6-metyyliergoliini-8}\beta\text{-metanolia}$ 100 ml:ssa tetra-
 15 hydrofuraania. Tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin pois
 tyhjössä ja jäännös otettiin talteen 10 %:iseen viinihap-
 poon. Liuos uutettiin toistuvasti etyyliasetaatilla, jon-
 ka jälkeen se tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja
 uutettiin dikloorimetaanilla. Haihduttamalla dikloorime-
 20 taani jäljelle jäi 6,3 g $2-[5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-didehydro-}$
 $\text{-6-metyyliergolin-8}\beta\text{-yyli-metyyli}]-1\text{H-isoindoli-1,3(2H)-}$
 $\text{-dionin raakajäännöstä (sul.p. } 174\text{-}176^\circ\text{C).}$

20 Tämä liuotettiin 80 ml:aan etanolia ja 80 ml:aan tetrahyd-
 rofuraania, lisättiin 3,15 ml hydratsiinihydraattia ja
 25 liuosta keitettiin palautusjähdyttään 5 tuntia. Liuotin
 haihdutettiin, jonka jälkeen jäännös otettiin talteen ve-
 teen ja dikloorimetaaniin. Haihduttamalla orgaaninen ker-
 ros, saatiin 4 g otsikossa mainittua yhdistettä (amor-
 finen).

25 b) $1-[5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8}\beta\text{-}$
 $\text{-yyli-metyyli}]-2,4-(1\text{H},3\text{H})\text{-pyrimidiinidioni}$

30 Seosta, jossa oli 3,25 g $5-(10 \rightarrow 9)\text{abeo-9,10-didehydro-6-}$
 $\text{-metyyliergoliini-8}\beta\text{-metaaniamiinia}$ ja 1,45 ml etyyliakry-
 laattia 50 ml:ssa metanolia, keitettiin palautusjähdyttään
 kuusi tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatogra-
 foitiin piihappogeelipylväessä, käyttäen eluointiaineena

etyyliasettaattia yhdessä etanolin lisääntyvien määrien kanssa (0 %:sta - 10 %:iin), saatiin 3,3 g N-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-β-alaniini-etyyliesteriä, joka sulaa 128-130°C:ssa.

- 5 Liuokseen, jossa oli 1,53 g kaliumsyanaattia 15 ml:ssa vettä, lisättiin liuos, jossa oli 3,3 g N-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-β-alaniini-etyyliesteriä 60 ml:ssa vettä ja 18,6 ml:ssa 1 N kloorivetyhappoa. Seosta kuumennetaan 9 tuntia 90°C:ssa, jonka
10 jälkeen kiinteä aine, joka erottui, suodatettiin ja puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväässä, käyttäen eluointiaineena dikloorimetaania yhdessä metanolin lisääntyvien määrien kanssa (0 %:sta 8 %:iin), saatiin 2,1 g ot-
sikossa mainittua yhdistettä, joka sulaa 234-236°C:ssa.

- 15 c) 1-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni-N₆-oksidi

- Liuos, jossa oli 1,37 g 1-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidionia 80 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 10 ml:ssa dime-
20 tyyliformamidia, käsiteltiin 0,84 g:lla m-klooriperbentsoehappoa 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tämä liuos jätettiin huoneen lämpötilaan tunnin ajaksi, sen jälkeen liuotin haih-
dutettiin. Lisäämällä 6 ml vettä, joka sisälsi 0,42 g natriumbikarbonaattia, saatiin 1,1 g otsikossa mainittua yh-
25 distettä, joka otettiin talteen suodattamalla, sul.p. 198-200°C.

ESIMERKKI 2

1-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni-N₆-oksidi

- 30 a) 1-[5-(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni

Liuos, jossa oli 1,93 ml etyylibromiasetaattia 10 ml:ssa
 dimetyyliformamidia, lisättiin jäähdytettyyn suspensioon,
 jossa oli 4,3 g 5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyli-
 goliini-8/β-metyyliamiinia ja 2,4 g kaliumkarbonaattia
 5 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. Kun reaktio oli tapahtunut,
 liuottimen tilavuutta vähennettiin haihduttamalla tyhjässä,
 kaadettiin jääveteen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Or-
 gaanisen kerroksen jäännös puhdistettiin pylväskromatogra-
 fisesti piihappogeelillä, käyttäen eluointiaineena etyyli-
 10 asetaattia yhdessä etanolin lisääntyvien määrien kanssa
 (0 %:sta 10 %:iin), saatiin 3,5 g N-[5(10→9)abeo-9,10-
 -didehydro-6-metyyliergolin-8/β-yyli]metyyli]-glysiinietyy-
 lieetteriä, joka sulaa 141-142°C:ssa.

3,5 g N-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-
 15 yyli]metyyli]-glysiinietyyliesteriä käsiteltiin 1,67 g:lla
 kaliumsyanaattia, kuten esimerkissä 1b) esitettiin, ja saa-
 tiin otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 170-172°C; saanto
 oli 75 %.

b) 1-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8/β-
 20 -yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni-N₆-oksidi

Työskentelmällä esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla, mutta
 käyttäen 1-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-
 -8/β-yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidionia, saatiin ot-
 sikossa mainittu yhdiste, sul.p. 218-220°C; saanto oli 75 %.

25 ESIMERKKI 3

1-[trans-5(10→9)abeo-1,6-dimetyyliergolin-8/β-yyli]me-
 30 tyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Työskentelemällä esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta
 käyttäen trans-5(10→9)abeo-1,6-dimetyyliergoliini-8/β-
 30 metaaniamiinia 5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyli-

ergoliini-8/ β -metaaniamiinin sijasta, saatiin otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 185-187⁰C; saanto oli 55 %.

ESIMERKKI 4

- 5 1-[trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-1,6-dimetyyliergolin-8/ β -yyli]metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni-N₆-oksidi

Työskentelmällä esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta käyttäen 1-[trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-1,6-dimetyyliergolin-8/ β -yyli]metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidionia, saatiin otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 204-206⁰C; saanto oli 83 %.

10 ESIMERKKI 5

- 1-[trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-6-metyyliergolin-8/ β -yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni

- 15 Työskentelemällä esimerkissä 2 esitetyllä tavalla, mutta käyttäen trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-6-metyyliergoliini-8/ β -metaaniamiinia, saatiin kuten esimerkissä 1 lähdetessä trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-6-metyyliergoliini-8/ β -metanolista, otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 168-170⁰C; saanto oli 55 %.

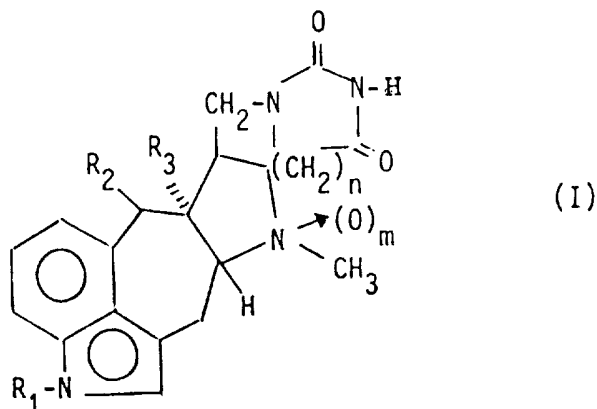
ESIMERKKI 6

- 20 1-[trans-5(10 $\rightarrow$ 9)-abeo-6-metyyliergolin-8/ β -yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni-N₆-oksidi

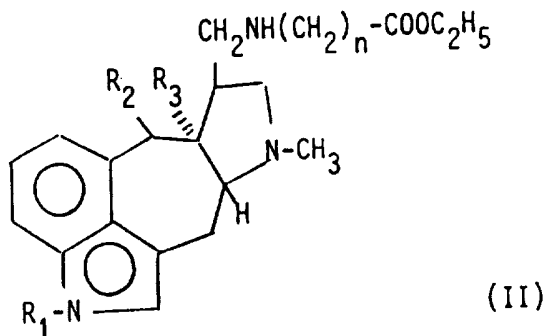
Työskentelmällä kuten esimerkissä 2 on esitetty, mutta käyttäen 1-[trans-5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-6-metyyliergolin-8/ β -yyli]metyyli]-2,4-imidatsolidiinidionia, saatiin otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 187-189⁰C; saanto oli 80 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien, kaavan I mukaisten abeoergoliinijohdannaisten valmistamiseksi



jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää, R_2 ja R_3 tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai ne yhdessä tarkoittavat kemiallista sidosta ja n on 1 tai 2 ja m on nolla tai 1, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että kaavan II mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, kondensoidaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



vedessä tai etanolissa hapon läsnäollessa, lämpötilassa, joka on 50 °C:sta 100 °C:seen, ja muodostunut syklinen yhdiste mahdollisesti N-hapetetaan orgaanisella perhapolla

kloroformissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa, lämpötilassa, joka on 0 °C:sta 25 °C:seen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-[[5-(10-->9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8 β -yyli]-metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni.

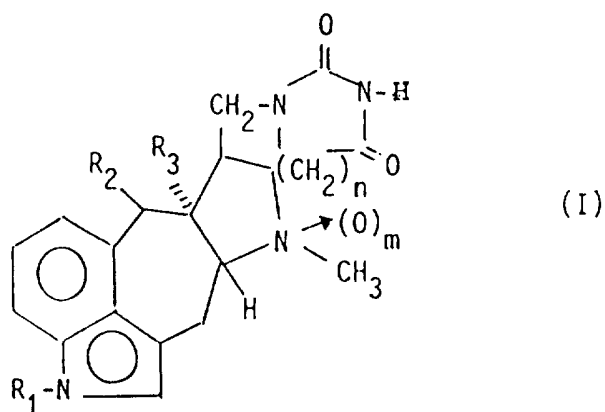
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-[[5-(10-->9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8 β -yyli]-metyyli]-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni-N₆-oksidi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-[[5-(10-->9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8 β -yyli]-metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni.

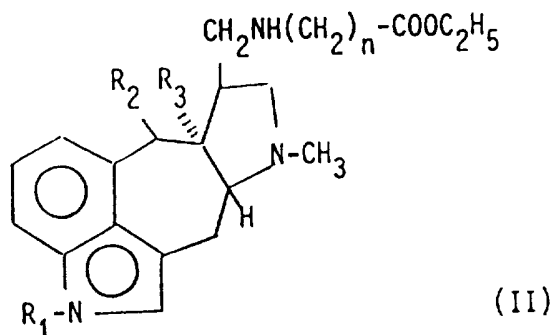
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-[[5-(10-->9)abeo-9,10-didehydro-6-metyyliergolin-8 β -yyli]-metyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni-N₆-oksidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av abeoergolinderivat med antihypertensiv aktivitet och med formeln I



i vilken R_1 betecknar en väteatom eller en metylgrupp, R_2 och R_3 betecknar båda en väteatom eller de betecknar tillsammans en kemisk bindning och n är 1 eller 2 och m är noll eller 1, och farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



i vilken R_1 , R_2 , R_3 och n betecknar detsamma som ovan, kondenseras med en förening med formeln III



i vatten eller etanol i närvaro av en syra, i en temperatur mellan 50 °C - 100 °C, och den bildade cykliska föreningen N-oxideras eventuellt med en organisk persyra i

kloroform, tetrahydrofuran eller dimetylformamid, i en temperatur mellan 0 °C - 25 °C.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 1-[[5-(10-->9)abeo-
9,10-di-dehydro-6-metylergolin-8 β -yl]-metyl]-2,4-(1H,3H)-
pyrimidindion.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 1-[[5-(10-->9)abeo-
9,10-di-dehydro-6-metylergolin-8 β -yl]-metyl]-2,4-(1H,3H)-
pyrimidindion-N₆-oxid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 1-[[5-(10-->9)abeo-
9,10-di-dehydro-6-metylergolin-8 β -yl]-metyl]-2,4-imidazo-
lidindion.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 1-[[5-(10-->9)abeo-
9,10-di-dehydro-6-metylergolin-8 β -yl]-metyl]-2,4-imidazo-
lidindion-N₆-oxid.