

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820526 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820526

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.02.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.02.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.08.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

24.02.1981 CH 1210/81

24.02.1981 CH 1211/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gull, Peter, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uudet ergoliinijohdannaiset, niiden valmistaminen ja farmaseuttinen koostumus.

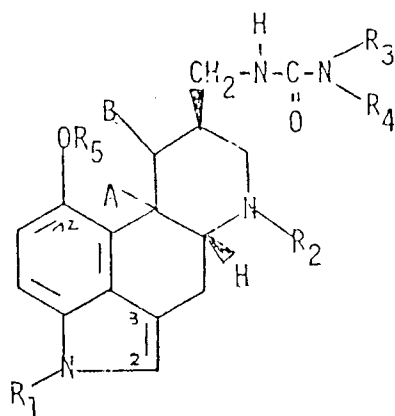
Nya ergolinderivat, deras framställning och farmaceutisk komposition.

Uudet ergoliini-johdannaiset, niiden valmistaminen ja farmaseuttinen koostumus

5 Tämä keksintö koskee ergoliini-johdannaisia, niiden valmistamista ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Saksalainen hakemusjulkaisu no 1910930 käsittää hyvin laajan luokan N-asyyli-N-(12-hydroksi-1,6-dime-
10 tyyliergolin-8-yyli-metyyli)aminojohdannaisia, joiden on todettu olevan erikoisesti kliinisesti käyttökelpoisia migreenin, kolmoishermostöä, yleisten allergioiden ja tulehdussairauksien hoidossa, osoitettuna serotoniinin antagonismilla. Erityisesti esitetään laaja valikoima asyyli-johdannaisia. Eräs sellainen
15 asyyli-johdannainen on dietyylikarbamiinihapon johdannainen. Mitään muita karbamiinihapon johdannaisia ei erikoisesti mainita. Siinä on esitetty ainoastaan 5 karakterisoitua esimerkkiä, mutta mitkään niistä eivät ole karbamiinihapon johdannaisia. Me olemme ha-
20 vainneet että seuraavan kaavan I mukaisilla ergoliini-johdannaisilla, joita ei ole erikoisesti mainittu tai esitetty edellä olevassa saksalaisessa hakemusjulkaisussa, on erikoisen kiinnostava painetta alentava akti-
viteetti, osoitettuna esim. voimakkuutena seuraavissa
25 testeissä.

Keksinnön mukaan on aikaansaatu yhdisteitä, joilla on kaava I,



I

10 jossa R_1 on H, (C_{1-4}) alkyyli tai sen prekursori,
 R_2 on (C_{1-4}) alkyyli,
 R_3 ja R_4 ovat H tai (C_{1-4}) alkyyli tai ovat yhdessä
 (C_{2-5}) alkyleeni,
 R_5 on H tai alkyyli ja

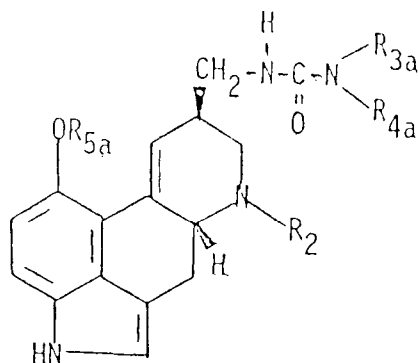
15 A ja B ovat H tai kummatkin yhdessä ovat sidos, sillä
 edellytyksellä, että kun R_1 ja R_2 ovat kumpikin CH_3
 ja R_3 ja R_4 ovat kumpikin C_2H_5 ja A ja B ovat kumpi-
 kin H, silloin R_5 on alkyyli.

Prekursorit asemassa 1 on tarkoitettu sellaisik-
 20 si substituentteiksi, jotka fysiologisesti olosuhteis-
 sa voidaan muuttaa muiksi R_1 :n merkityksiksi, erikoi-
 sesti vedyksi. Sellaisia substituentteja ovat esim.
 CH_2OH , (C_{1-22}) alkanoyylioksimetyyli tai asetyyli.
 R_5 alkyylinä sisältää mieluiten 1-20, erikoisesti 1-4
 25 hiiliatomia. Edullisia substituentteja kaavan I mukaisis-
 sa yhdisteissä ovat $R_1 = H$, (C_{1-4}) alkyyli, CH_2OH tai
 (C_{1-4}) alkanoyylioksimetyyli, $R_3 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli,
 $R_4 = (C_{1-4})$ alkyyli ja/tai $R_5 = H$ tai (C_{1-4}) alkyyli.

Nämä suositukset ovat erikoisesti yhteensovitet-
 30 tu; A ja B mieluiten muodostavat yhdessä sidoksen. Eri-
 koisesti edullisia substituentteja ovat yksinään tai
 yhdistettynä $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = CH_3$
 ja $R_5 = H$ tai CH_3 , erikoisesti CH_3 .

Ryhmä yhdisteitä käsittää kaavan Ia mukaiset
 35 yhdisteet,

5



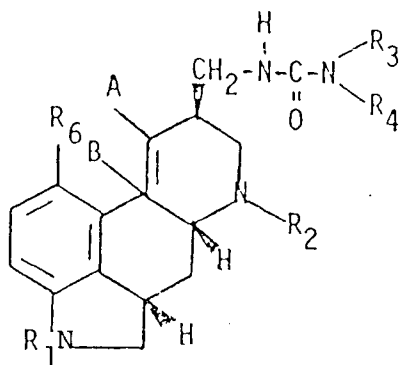
Ia

joissa R_2 on kuten yllä, R_{3a} ja R_{4a} ovat (C_{1-4}) alkyyli ja R_{5a} on H tai CH_3 . Toinen ryhmä yhdisteitä käsit-
10 tää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa kun R_1 ja R_2 ovat kumpikin CH_3 , R_3 ja R_4 ovat kumpikin (C_{1-4}) -alkyyli ja A ja B ovat kumpikin H, niin R_5 on alkyyli.

Esillä oleva keksintö tarjoaa toisaalta menetel-
15 män keksinnön mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, sisältäen seuraavat vaiheet

a) hapetetaan kaavan II mukainen yhdiste

20



II

25

jossa $R_1 - R_4$ ja A ja B ovat kuten edellä ja R_6 on vety tai hydroksyyli, tai sen prekursori, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 on vety,
30 tai

b) alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin yksi R_1 :stä, R_3 :sta, R_4 :stä tai R_5 :stä on vety tai prekursori, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa ainakin R_1 on (C_{1-4}) alkyyli, CH_2OH tai (C_{1-22}) -alkanoyylioksimetyyli ja/tai ainakin R_3 , R_4 ja R_5 ovat
35

alkyyli, ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Hapettaminen menetelmän a) mukaan voidaan aikaansaada tavanomaisesti liittämällä kaksoissidos 2,3-asemaan ja kun R_6 on vety, liittämällä hydroksyyli-ryhmä ergoliini-rungon 12-asemaan. Kun R_6 on vety, voidaan hapettaminen aikaansaada haluttaessa samanaikaisesti tai kahdessa vaiheessa, jolloin toisessa vaiheessa kiinnittyy hydroksyyli-ryhmä ja toisessa vaiheessa kaksoissidos.

2,3-kaksoissidoksen liittäminen voidaan aikaansaada tavanomaisesti muuttamalla indoliinit vastaviksi indoleiksi, esim. johtamalla ilmavirta yhdisteen liuoksen läpi. Reaktio voidaan suorittaa huoneenlämmössä.

Hydroksyyli-ryhmän liittäminen voidaan aikaansaada sopivalla hapetusaineella kuten nitrosodisulfonaatilla esim. kaliumsuolan muodossa. Yleensä reaktio johtaa myös kaksoissidoksen kiinnittymiseen 2,3-asemaan (katso Helv. Chim.Acta, 756-769, 1964).

Reaktio suoritetaan mieluiten nitrosodisulfonaatin kanssa vesipitoisessa väliaineessa, pH-arvossa n. 3-9, mieluiten pH-arvossa n. 7. Ergoliini voidaan liuottaa orgaaniseen liuottimeen, esim. kloroformiin ja sekoitetaan huolellisesti. Reaktiolämpötila voi olla esim. noin 0°C - 50°C . Jos läsnä on esim. CH_2OH -ryhmä ergoliini-rungon 1-asemassa, niin R_6 on edullisesti hydroksi. Sellaiset ryhmät liitetään edullisesti hapetusreaktion jälkeen.

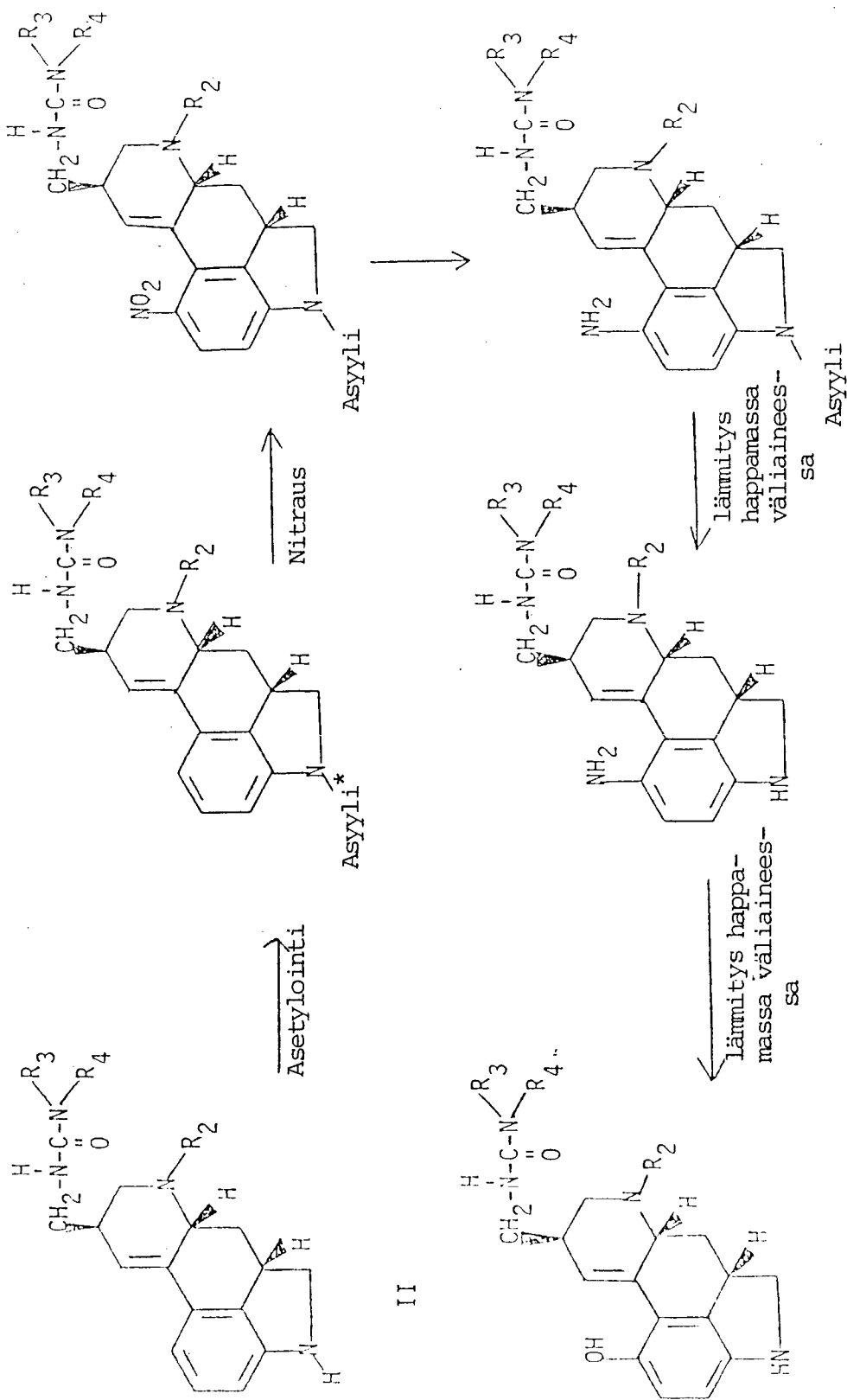
Alkyloimisprosessi b) voidaan suorittaa tavanomaisesti käyttämällä sopivaa alkyloimisainetta alkyloimaan sopiva ryhmä. Termi alkyloiminen ei sisällä vain ei-substituoidun alkyyli-radikaalin liittämistä, vaan myös CH_2OH -ryhmän ja alkanoyylioksimetyylin liittämisen. Vaadittaessa valikoivaa alkyloimista on suositeltavaa

suojata väliaikaisesti muut reagoivat ryhmät.

Hydroksyyli-radikaalin eetterin muodostus voidaan suorittaa diatsoalkaanin esim. diatsometaanin kanssa. CH_2OH -radikaalin liittäminen asemaan 1 voidaan aikaan-
5 saada formaldehydillä. CH_2OH -radikaali voidaan sen jälkeen asyloida esim. happohalidilla.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on vety, ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa tavanomaisesti. Jotkut kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on vety
10 ja joihin tämän jälkeen viitataan kaavan III mukaisina yhdisteinä, ovat yleensä uusia ja voidaan valmistaa esim. siten kuin on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa ja esimerkkinä on kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa
15 R_1 on vety.

Reaktiokaavio



II

III

* Asyyli-radikaali, esim. asetyyli.

Reaktiokaaviossa substituentit R_2 - R_4 ovat kuten edellä. Useita reaktion vaiheita kuvataan kokonaan esimerkissä 1 keksinnön mukaisen 9,10-didehydro-ergolii-ni-yhdisteen valmistamiseksi.

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_5 on vety, voidaan tavanomaisesti muuttaa muiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, esim. niitä voidaan alkyloida tai edellämainittujen prekursori-ryhmien valmistamiseksi asetyloida tai formyloida asemassa 1 ja formyloidut
10 tuotteet edullisesti asyloida. Yhdisteet voidaan mahdollisesti alkyloida urea-metyyli-radikaalissa ja hydrogenoida asemassa 9,10.

12-hydroksiloidun tuotteen eetterin muodostus voidaan suorittaa tavanomaisesti analogisten fenoli-eettereiden synteesin mukaan.
15

Alkyloiminen voidaan suorittaa tavanomaisesti. Asetylointi ja formulointi voidaan suorittaa tavanomaisesti antamalla reagoida keteenin kanssa ja formaldehydin ja hapon kanssa vastaavasti.

20 Formyloinnissa muodostuneen CH_2OH -radikaalin asemassa 1 asyloiminen voidaan myös suorittaa käyttäen tunnettuja menetelmiä esim. happohalidin kanssa. Muut prekursori-ryhmät asemassa 1 voidaan valmistaa tavanomaisesti. Hydrogenointi voidaan suorittaa tavanomaisesti, erikoisesti katalyyttisesti hydrogenoimalla,
25 esim. Pd-C ollessa katalyyttinä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan ottaa talteen esimerkiksi vapaana emäksenä tai happoadditiosuolamuodossa. Kaavan I mukaiset happoadditiosuolat voidaan valmistaa tavanomaisesti vapaasta emäs-muodosta
30 ja päinvastoin. Sopivia happoja ovat fumaarihappo ja kloorivetyhappo. Jos kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa yksi tai useampi substituentista on (C_{1-4})alkyyli tai A ja B ovat H, valmistetaan, vaadittu alkylointi tai hydrogenointi asemassa 9,10 voi tapahtua joko ennen
35 tai jälkeen 12-hydroksi-radikaalin muodostumisen. Radi-

kaalin R_1 prekursorit liitetään edullisesti hydroksyyli-ryhmän liittämisen jälkeen.

Esimerkki 1: 1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-9,10-didehydro-ergolin-3 β -yyli-metyyli)-urea

- 5
- a) 1,1-dimetyyli-3-(1-asetyyli-6-metyyli-2,3 β -dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yyli-metyyli)urea
14 ml trietyyliamiinia lisätään suspensioon, jossa on 13 g (35,8 mM) 1,1-dimetyyli-3-(6-metyyli-2,3 β -dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yyli-metyyli)-urea-hydrokloridia 300 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia. Kun substraatti on liuennut lisätään pisaroit-
10 tain 10-15°C:ssa liuos, jossa on 3,6 ml (50,7 mM) asettylikloridia 20 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia; ja liuosta sekoitetaan 1 tunti huoneenlämmössä. Sen
15 jälkeen se kaadetaan vesi/jään päälle, lisätään 20 ml väkevää KHCO_3 -liuosta ja liuos uutetaan kahdesti metyleenikloridilla, joka sisältää 5 % isopropanolia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa.
20 Korkeassa vakuuissa kuivaamisen jälkeen saadaan otsikoitu yhdiste vapaasta emäs-muodossa kellanruskeana vaahtona. Otsikoidun yhdisteen vetyfumaraatti saadaan ja kiteytetään 2-butanoni/vesi/metanolista (5:3:2).
25 Sp.: hajoaminen alkaen 135°C, $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$ (c = 0,355 etanoli/ vedessä (1:1)).
- b) 1,1-dimetyyli-3-(1-asetyyli-6-metyyli-12-nitro-2,3 β -dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yyli-metyyli)urea
30 1,45 ml (35 mM) typpihappoa (100 %) lisätään pisaroittain 10°C:ssa 3 minuutin ajan liuokseen, jossa on 13 g (35 mM) raakaa emästä, joka on saatu kohdassa a), 80 ml:ssa rikkihappoa (100 %), jolloin liuosta on pidetty argonatmosfäärissä. 20 minuutin sekoittamisen

jälkeen huoneen lämmössä liuos kaadetaan jään päälle, säädetään pH-arvoon 8 10N natriumhydroksidilla lämpötilassa 5-10°C ja uutetaan metyleenikloridilla, joka sisältää 10 % isopropanolia. Orgaaniset faasit yhdistetään, 5 kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja kuivataan kiertohaihduttimessa. Korkeassa vakuuissa kuivaamisen jälkeen saadaan otsikoitu yhdiste ja se voidaan pelkistää edelleen ilman puhdistamista.

c) 1,1-dimetyyli-3-(1-asetyyli-12-amino-6-metyyli-
10 2,3/ β -dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8/ β -yyli-
metyyli)urea

Liuos, jossa on 13,5 g (32,7 mM) 1,1-dimetyyli-3-(1-asetyyli-6-metyyli-12-nitro-2,3/ β -dihydro-9,10-didehydroergolin-8/ β -yyli-metyyli)ureaa 300 ml:ssa etyyli-
15 liasetaatia ja 100 ml:ssa metanolia, hydrogenoidaan normaaleissa olosuhteissa kun läsnä on 1,5 g palladiumia hiilellä (10 %), kunnes laskettu määrä vetyä on absorboitunut.

Seos suodatetaan ja haihdutetaan. Saatua raaka
20 tuote kromatografoidaan käyttäen 300 g silikageeliä ja metyleenikloridia, joka sisältää 15 % metanolia ja 0,5 % vesipitoista ammoniakia, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste.

d) 1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-9,10-
25 didehydroergolin-8/ β -yyli-metyyli)urea

Liuos, jossa on 4,5 g (11,7 mM) kohdassa c) saatua tuotetta 100 ml:ssa 1 N HCl:ää, kuumennetaan sekoittaen 17 tuntia 95°C:een. Jäähdytetään jäällä ja sen jälkeen liuos säädetään pH-arvoon 7 väkevällä ammo-
30 niakki-liuoksella ja uutetaan 4 kertaa metyleenikloridilla, joka sisältää 10 % isopropanolia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Haihdutusjäännös, 1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-2,3/ β -
35 dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8/ β -yyli-metyyli)urea,

liuotetaan 10 ml:aan etanolia. Kun on lisätty 1 ml väkevää ammoniakiliuosta, liuoksen läpi johdetaan ilmaa 1 tunnin ajan. Haihdutuksen jälkeen raaka tuote kromatografoidaan käyttäen 100 g silikageeliä ja metyleenikloridia, joka sisältää 10 % metanolia ja 0,2 % ammoniakiliuosta. Otsikoitu yhdiste vapaassa emäs-muodossa saadaan vaalean kellanruskeana jäännöksenä.

Hydrokloridin valmistamiseksi saatu emäs liuotetaan metyleenikloridi/metanoliiin (1:1) ja sen jälkeen lisätään 2,94 ml (5,9 mM) 2 N HCl:ää ja väkevöidään kiertohaihduttimessa, kunnes kiteytyminen alkaa. Otsikoidun yhdisteen hydrokloridi saadaan vaalean kellanruskeina kiteinä. Sp.: hajoaminen alkaen 220°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -126,2^{\circ}$ (c = 0,435 etanoli/vedessä (1:1)).

15 Esimerkki 2: 1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-6-metyyli-9,10-didehydro-ergolin-8/ β -yylimetyyli)urea

Argon-atmosfäärissä pidetystä noin 1,5 % eetterisestä diatsometaaniliuoksesta kaadetaan varovasti 200 ml (noin 71,5 mM) liuokseen, joka on jäädytetty -15°C :seen ja jossa on 5 ml 0,08 N metanolitetrafluoriboorihappoa 150 ml:ssa metanolia, ja 2,55 g (7,5 mM) kohdassa 1d) saatua emästä. Sen jälkeen sekoitetaan 20 tuntia huoneenlämmössä ja argon-atmosfäärissä. Menetelmä saatetaan loppuun väkevöimällä seos n. 20 %:in alkupe-
 25 räisestä tilavuudesta vesisuihku-vakuumissa ja edelleen väkevöimällä kiertohaihduttimessa. Kun on lisätty 50 ml etanolia ja 1 ml väkevää ammoniakiliuosta, väkevöidään uudelleen ja jäännös kromatografoidaan käyttäen 120 g silikageeliä ja metyleenikloridia, joka sisäl-
 30 tää 10 % metanolia ja 0,2 % väkevää ammoniakiliuosta. Otsikoitu yhdiste saadaan vapaana emäksenä, joka kiteytyy asetonista. Sp.; hajoaminen alkaen 180° ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +85^{\circ}$ (c = 0,450 metanolissa).

Esimerkki 3: 1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-
9,10-didehydro-ergolin-8 β -yylimetyyli)urea

Liuos, jossa on 3,0 g (9,2 mM) 1,1-dimetyyli-3-(6-metyyli-2,3 β -dihydro-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yylimetyyli)ureaa 46 ml:ssa isopropanolia ja 165 ml:ssa kloroformia, lisätään huoneenlämmössä sekoittaen liuokseen, jossa on 10,1 g (37,7 mM) kaliumnitrosodisulfonaattia vedessä, puskuroituna fosfaatilla pH-arvoon 7. Reaktioseosta sekoitetaan edelleen huoneenlämmössä 5 minuuttia, orgaaniset faasit erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan isopropanoli-kloroformilla (5:18). Talteenotetut orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan käyttäen silikageeliä ja metyleenikloridin, metanolin ja ammoniakkin seosta (85:15:0,5), jolloin saadaan puhdas otsikoitu yhdiste.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan, jossa:-

Kaava I

esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A, B	Hajoa alkuen
4 ¹⁾	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sidos	115° (vetytartraatti)
5 ¹⁾	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	sidos	135° (vetyfumaraatti)
6 ¹⁾	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H, H	300° (vetykloridi)
7 ²⁾	H	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	sidos	181° (enäs)
8 ¹⁾	H	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	sidos	107° (enäs)
9 ¹⁾	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sidos	190° (enäs)
10 ³⁾	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sidos	170° (enäs)
11 ⁴⁾	CH ₂ OCCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sidos	78° (enäs)
12	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sidos	185° (vetyfumaraatti)
13 ²⁾	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	sidos	205° (enäs)
14	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	sidos	153° (enäs)

- 1) Valmistetaan kuten esimerkissä 2
- 2) Valmistetaan kuten esimerkissä 1 tai 3
- 3) Valmistetaan formyloimalla esimerkissä 2 otsoikoitu yhdiste
- 4) Valmistetaan asetyyloimalla esimerkissä 10 yhdiste
- 5) Valmistetaan alkyloimalla esimerkissä 2 otsoikoitu yhdiste

Samalla tavoin voidaan valmistaa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A + B
A	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H + H
B	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{OC-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} (\text{CH}_2)_{16} \text{CH}_3$	$\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{--- (CH}_2)_4 \text{---}$		$\text{-(CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	sidos

- | | | | | | |
|----|-----|---------------------|-------|--------|-------------------------------|
| | 1. | ryhmässä yhdisteitä | R_1 | on | H |
| | 2. | " | " | R_1 | on CH_2OH |
| | 3. | " | " | R_1 | on alkanoyylioksimetyyli |
| | 4. | " | " | R_1 | on (C_{1-4}) alkyyli |
| 5 | 5. | " | " | R_2 | on (C_{1-4}) alkyyli |
| | 6. | " | " | R_3 | on H |
| | 7. | " | " | R_3 | on (C_{1-4}) alkyyli |
| | 8. | " | " | R_4 | on H |
| | 9. | " | " | R_4 | on (C_{1-4}) alkyyli |
| 10 | 10. | " | " | R_5 | on H |
| | 11. | " | " | R_5 | on alkyyli |
| | 12. | " | " | A ja B | ovat yhdessä sidos |
| | 13. | " | " | A ja B | ovat kumpikin H. |

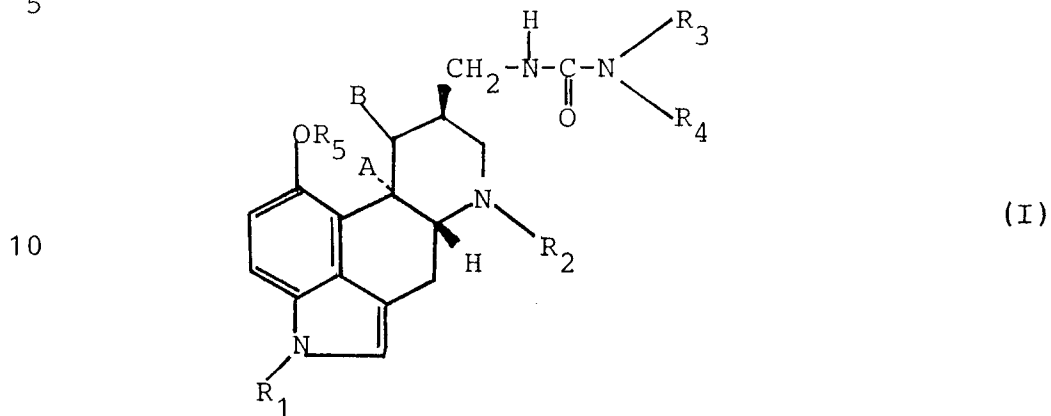
Päivittäinen annostus on 0,2-300 mg:n rajoissa, tavallisesti annostellaan jaettuina annoksina 2-4 kertaa päivässä tai pitkitetysti vapauttavassa muodossa, ja suun kautta tapahtuvaan annostukseen sopivat annos-
5 muodot koostuvat 0,05-150 mg:sta yhdistettä, sekoitet-
tuna kiinteään tai nestemäiseen farmaseuttiseen kanto-
tai laimennusaineeseen. Esimerkkien 1 ja 2 yhdisteet
ovat erikoisesti kiinnostavia, erikoisesti esimerkin 2
yhdiste.

10 Kaavan I mukainen yhdiste voidaan annostella va-
paana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävässä
happoadditiosuola-muodossa. Sellaisilla suolamuodoil-
la on samansuuruinen aktiviteetti kuin vapailla emäs-
muodoilla. Esillä oleva keksintö koskee myös farmaseut-
15 tista koostumusta, joka sisältää keksinnön mukaisen yh-
disteen yhdessä farmaseuttisen kanto- tai laimennusai-
neen kanssa.

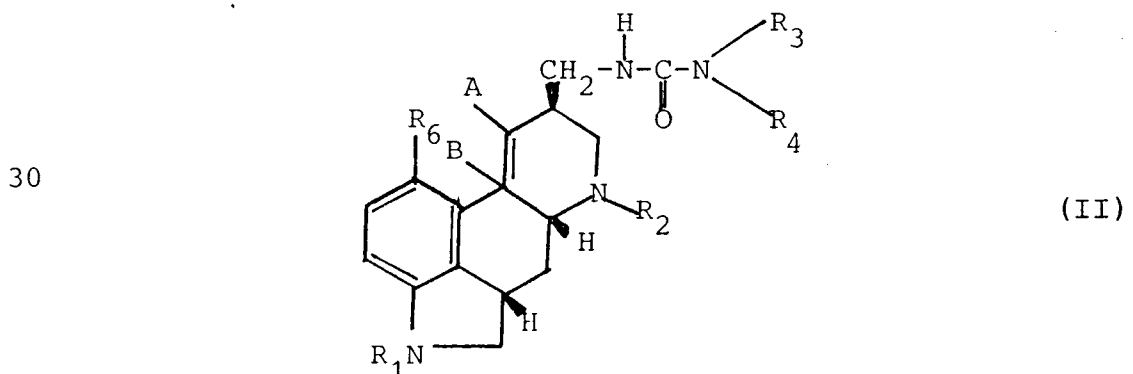
Sellaisia koostumuksia voidaan valmistaa taval-
lisilla menetelmillä, jolloin ne saadaan tavallisina
20 muotoina, esimerkiksi kapsleina tai tabletteina.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



15 jossa R_1 on H, (C_{1-4}) alkyyli tai sen prekursori,
 R_2 on (C_{1-4}) alkyyli,
 R_3 ja R_4 ovat H tai (C_{1-4}) alkyyli tai ovat yhdessä (C_{2-5}) alkyleeni,
 R_5 on H tai alkyyli ja
 20 A ja B ovat H tai kummatkin yhdessä ovat sidos, sillä edellytyksellä, että kun R_1 ja R_2 ovat kumpikin CH_3 ja R_3 ja R_4 ovat kumpikin C_2H_5 ja A ja B ovat kumpikin H, silloin R_5 on alkyyli, tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheet
 25 a) hapetetaan kaavan II mukainen yhdiste



35 jossa $R_1 - R_4$ ja A ja B ovat kuten edellä ja R_6 on vety tai hydroksi, tai sen prekursori, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 on vety, tai

b) alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin yksi R_1 :stä, R_3 :sta, R_4 :stä tai R_5 :stä on vety tai sen prekursori, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa ainakin R_1 on (C_{1-4}) alkyyli, CH_2OH tai (C_{1-22}) alkanoyylioksimetyyli ja/tai ainakin R_3 , R_4 ja R_5 ovat (C_{1-4}) -alkyyli, ja

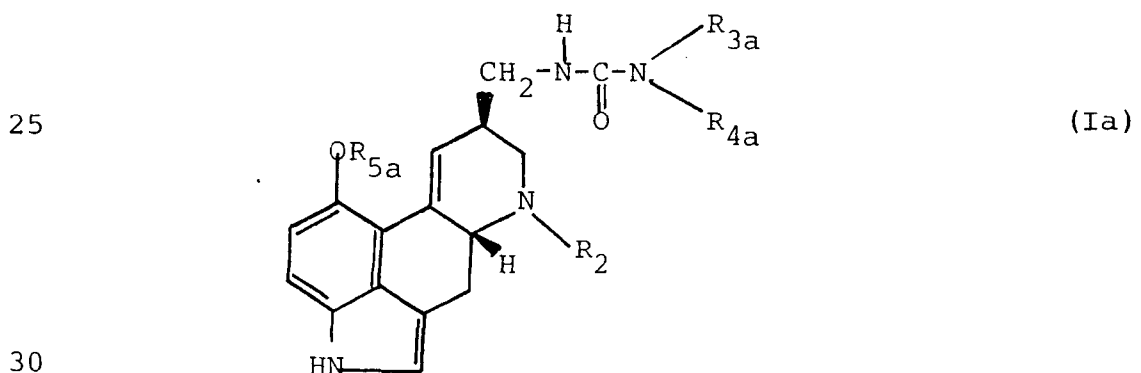
haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja

haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 ja R_2 ovat kumpikin CH_3 , R_3 ja R_4 ovat kumpikin (C_{1-4}) alkyyli ja A ja B ovat kumpikin H, niin R_5 on alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on H, (C_{1-4}) alkyyli, CH_2OH , (C_{1-22}) alkanoyylioksimetyyli tai asetyyli, edullisesti H.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava Ia,



jossa R_2 on (C_{1-4}) alkyyli, R_{3a} ja R_{4a} ovat riippumatta toisistaan (C_{1-4}) alkyyli ja R_{5a} on H tai CH_3 .

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 on H, (C_{1-4}) alkyyli, CH_2OH tai (C_{1-4}) alkanoyylioksimetyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

R_3 on H tai (C_{1-4}) alkyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
5 n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

R_4 on H tai (C_{1-4}) alkyyli, ja/tai

R_5 on H tai (C_{1-4}) alkyyli, ja/tai

A ja B ovat yhdessä sidos.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
10 n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste jossa

R_2 on CH_3 , ja/tai

R_3 on CH_3 , ja/tai

R_4 on CH_3 , ja/tai

R_5 on H tai CH_3 .

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
15 n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on

1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-6-metyyli-9,10-didehydro-
20 ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-6-n-propyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-etoksi-6-metyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

25 1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-6-metyyli-ergolin-8 β -yyli-
metyyli)urea,

1-n-butyli-3-(12-hydroksi-6-metyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1-n-butyli-3-(12-metoksi-6-metyyli-9,10-didehydro-
30 ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-6-etyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(1-hydroksimetyyli-12-metoksi-6-metyyli-
9,10-didehydro-ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

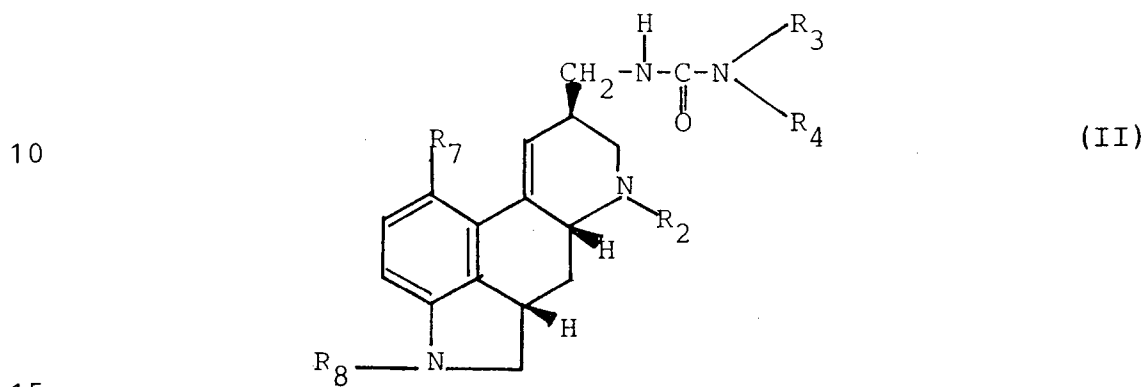
35 1,1-dimetyyli-3—(1-asetyylioksimetyyli-12-metoksi-6-
metyyli-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yyli-metyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-metoksi-1,6-dimetyyli-9,10-didehydro-
ergolin-8 β -yylimetyyli)urea,

1,1-dimetyyli-3-(12-hydroksi-6-n-propyyli-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yylimetyyli)urea, tai

12-metoksi-6-metyyli-9,10-didehydro-ergolin-8 β -yylimetyyli-urea tai näiden happoadditiosuola.

5 10. Yhdiste, jolla on kaava,



jossa R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1,

R_8 on asyyli ja R_7 on H, NO_2 , NH_2 tai

R_8 on vety ja R_7 on OH tai NH_2 .

20

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 55 844 (C 07D 457/02)

CH

DE H 1 910 930 (12 p 10/10)

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkittä hakemustietojen lisäksi, saksal. Offenlegungsschrift, numeron eteen K ja vastauslaski kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21. 1. 1986

Vilho Haataja

Alliekirjoitus