



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

88302

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 20 01 1993

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

C 07D 457/12

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	883008
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.06.88
(24) Alkuperä - Löpdag	22.06.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.12.88
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
23.06.87 DE 3720656 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Sandoz A.G., 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Häfliger, Walter, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

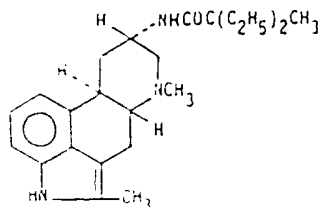
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen
N-/(5R,8S,10R)-2,6-dimetyyliergolin-8-yyli/-2-etyyli-2-metyylibutaaniamidin ja sen
suolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbar
N-/(5R,8S,10R)-2,6-dimetyliergolin-8-yl/-2-etyl-2-metylbutanamid och dess salt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 855131 (C 07D 457/12), FI C 82466 (C 07D 457/12)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

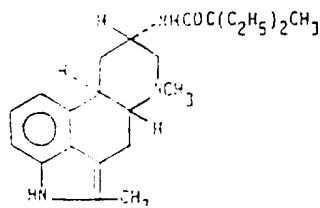
Keksintö koskee α -asyyliaminoergoliinia, jolla on kaava (I)



I

sen valmistamista ja sitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.
 α -asyyliaminoergoliini on käyttökelpoinen psyykkisten häiriöti-
lojen hoidossa.

Uppfinningen avser α -acylaminoergolin med formeln (I)



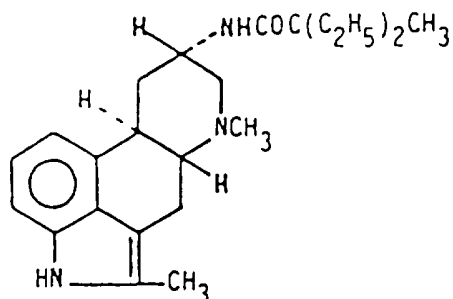
I

dens framställning och farmaceutiska sammansättningar innehåll-
lande detta. α -acylaminoergolinet är användbart vid behandling
av psykiska störningstillstånd.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetyyliergolin-8-yyli]-2-etyyli-2-metyyllibutaaniamidin ja sen suolojen valmistamiseksi

5 Tämän keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisen N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetyyliergolin-8-yyli]-2-etyyli-2-metyyllibutaaniamidin valmistamiseksi, jolla on kaava I,

10



I

15

tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina.

20

GB-patenttijulkaisussa 2 152 507 esitetään laaja luokka substituoituja 8 α -asyyliaminoergoliineja, joilla on prolaktiinin eritystä estävä ja luteinisoivan hormonin eritystä estävä vaikutus sekä antagonistisia vaikutuksia apomorfiinille.

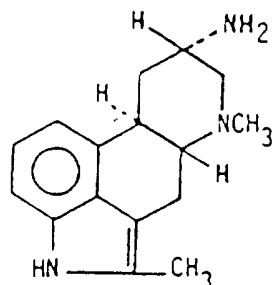
25

Nyt on yllättäen todettu, että yhdellä tämän luokan yhdisteistä, jota ei ole tähän mennessä spesifisesti esitetty, on erityisen arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti yhdisteellä on yllättävän tehokas ja pitkäkestoinen neuroleptinen vaikutus, ja se on hyvin siedetty, esimerkiksi sillä on yllättävän pieni taipumus aiheuttaa ekstrapyramidaalisia ja umpieritykseen liittyviä sivuvaikutuksia, kuten osoitetaan tämän jälkeen esitetyissä farmakologisissa kokeissa.

30

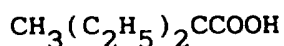
35

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi on tunnusomaista, että annetaan 8 α -amino-2,6-dimetyyliergoliinin, jolla on kaava II,



II

10 reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,



III

15 tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa ja otetaan tal-
teen saatu kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä tai
happoadditiosuolana.

Menetelmä voidaan suorittaa tavanomaisella taval-
la. Sopivia kaavan III mukaisen yhdisteen reaktiivisia
johdannaisia ovat esim. happohalogenidit, erityisesti
20 happokloridi, tai imidatsolidi. Reaktio happohalogenidin
kanssa voidaan sopivasti suorittaa emäksen kuten trietyy-
liamiinin tai Hünigin emäksen läsnäollessa inertissä
liuottimessa kuten dikloorimetaanissa. Reaktio imidatso-
lidin (saatu esim. kaavan III mukaisen yhdisteen ja N,N-
25 karbonyylidi-imidatsolin välisellä reaktiolla) kanssa
voidaan sopivasti suorittaa inertissä liuottimessa kuten
tetrahydrofuraanissa tai etanolissa, esim. refluksoitu-
mislämpötilassa. Silloin kun käytetään kaavan III mukais-
ta yhdistettä sellaisenaan, reaktio voidaan sopivasti
30 suorittaa propaanifosfonihappoanhydridin läsnäollessa.

Kaavan II mukainen lähtöyhdiste on esitetty GB-
patenttijulkaisussa 2 152 507.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan saada vapaana
emäksenä tai happoadditiosuolan muodossa, esimerkiksi sen
35 farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina. Va-
paana emäksenä oleva kaavan I mukainen yhdiste voidaan
muuntaa happoadditiosuoloiksi tavanomaisella tavalla ja

päinvastoin. Sopiviin farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat suolat epäorgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridi, samoin kuin tällaiset suolat orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi oksalaatti tai
5 vetymaleaatti. Vetymaleaatti on edullinen suola.

Kaavan I mukaisella yhdisteellä on farmakologista vaikutusta, ja siitä syystä sitä esitetään käytettäväksi lääkkeenä, esimerkiksi hoidossa. Erityisesti kaavan I mukaisella yhdisteellä on tehokas ja pitkäkestoinen neuro-
10 leptinen vaikutus, kuten voidaan osoittaa seuraavissa ko-
keissa:

Kaavan I mukainen yhdiste estää apomorfiinin aiheuttamaa jyrsimistä rotalla menetelmässä, joka perustuu P.A. Janssenin et al.:n menetelmään julkaisussa *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 10, 1003 - 1005 (1960):
15

Kolmesta kuuteen rotan ryhmiä (uroksia ja naaraita, 90 - 160 g, Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, Länsi-Saksa) käsitellään testattavalla lääkkeellä oraalisesti, ja ennalta määrätyn ajan kuluttua
20 niitä käsitellään vielä laskimonsisäisellä, 2,0 mg/kg:n annoksella apomorfiinihydrokloridia vesiliuoksessa. Sitten ne laitetaan yksittäishäkkeihin, jotka on päällystetty aaltopaperilla. Ajanhetkinä 10, 20 ja 30 minuuttia apomorfiinin jälkeen kutakin rottaa tarkkaillaan yhden
25 minuutin ajan. Jos jyrsimistä tapahtuu tarkkailuajan kuluessa, se tarkkailu luokitellaan positiiviseksi. Siten kullakin rotalta saadaan kolme arviointia. Enimmäisannoksen ylittävä apomorfiiniannos aiheuttaa poikkeuksetta jyrsimistä kaikilla verrokeilla kaikkina tarkkailuaikoi-
30 na. Kaikkien tarkkailujen määrästä käsiteltyä ryhmää kohti merkitään muistiin positiivisten lukumäärä. Lääkkeen annos, joka aiheuttaa 100 % apomorfiinin aiheuttaman jyrsimisen eston, otetaan kynnsannokseksi. Kolmen tunnin esihoitoajan jälkeen kaavan I mukaisen yhdisteen kynns-
35 annos on 0,2 mg/kg p.o., ja kuuden tunnin esihoitoajan jälkeen se on myös 0,2 mg/kg p.o.

Edelleen kaavan I mukainen yhdiste sitoutuu dopamiinireseptoreihin, jota sitoutumista on luonnehdittu ^3H -ligandien syrjäyttämisenä niiden vastaavilta sitoutumispaikoilta aivokudoshomogenaateissa. Affiniteetti D-1-reseptoripaikkoihin [vrt. Billard et al., Life Sci. 35, 1885 - 1893 (1984)] käyttäen ligandina ^3H -(R)-(+)-8-kloori-7-hydroksi-3-metyyli-5-fenyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia (^3H -SCH 23390) määritetään seuraavasti: Tuore vasikan aivojuovio-kudos homogenoidaan 20-kertaisessa tilavuudessa Tris-HCl-puskuria (50 mM, pH 7,4, 25 °C) käyttäen Polvtron-kudoshomogenaattoria. Homogenaattia sentrifugoidaan 10 minuuttia kiihtyvyydellä 50 000 g (4 °C), ja supernatantti heitetään pois. Pelletit suspendoidaan uudelleen samaan puskuriin kuin aikaisemmin. Suspensiota inkuboidaan 20 minuuttia 37 °C:ssa, ja sitten sentrifugoidaan jälleen samoin kuin aikaisemmin. Saatuja pellettejä säilytetään jäädytettynä -20 °C:ssa, kunnes ne käytetään sitoutumisen määrityskokeessa. Sitoutumisen määrittämistä varten pelletit suspendoidaan uudelleen Tris-HCl-puskuriin (50 mM, pH 7,4, 37 °C, sisältää 120 mM NaCl) siten, että lopullinen 2 ml:n tilavuus sisältää membraaneja määrän, joka vastaa noin 5 mg alkuperäistä kudosta. Lisätään ^3H -SCH 23390 siten, että lopullinen pitoisuus on 0,1 nM. Näytteet epäspesifisen sitoutumisen määrittämistä varten sisältävät lisäksi 1 μM merkitsemätöntä SCH 23390. Testattavaa yhdistettä lisätään siten, että saadaan 5 - 9 erilaista pitoisuutta. Näytteitä inkuboidaan 50 minuuttia 37 °C:ssa, ja sen jälkeen suoritetaan vakuumsuodatus Whatman GF/B-suodattimien läpi. Suodattimia huuhdotaan kahdesti jääkylmällä Tris-HCl-puskurilla. Suodattimien radioaktiivisuutta tarkkaillaan nestetuikelaskurilla. IC_{50} -arvo (eli testattavan lääkkeen pitoisuus, joka estää 50 % ^3H -SCH 23390:n sitoutumisesta) määritetään lineaarisella regressioanalyysillä Hillin käyristä. Kaavan I mukaisen yhdisteen IC_{50} on noin 50 nM.

Yhdisteen suuri affiniteetti D-2-reseptoripaikkoihin voidaan määrittää ^3H -spiperonin sitoutumisen määri-

tyskokeessa [vrt. S. Urwyler & D. Coward, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 115 - 122 (1987)]. Vasikan aivojuoviomembraanit valmistellaan samoin kuin on esitetty edellä ^3H -SCH 23390:n sitoutumiskokeissa. Pelletit
5 suspendoidaan uudelleen 50 mM Tris-HCl-puskuriin (pH 7,7). joka sisältää 120 mM NaCl, siten että saadaan membraanikonsentraatio, joka vastaa 4 mg painoista alkupe-
räästä kudosta 4 ml:n näytetilavuudessa. Lisätään 0,5 μM kinanseriinia ^3H -spiperonin sitoutumisen estämiseksi
10 5HT_2 -reseptoreihin. ^3H -spiperonikonsentraatio on 0,1 nM; näytteisiin epäspesifisen sitoutumisen määrittämistä varten laitetaan vielä 5 μM haloperidolia. Näytteitä inkuboidaan 40 minuuttia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen suoritetaan suodatus ja mittaus nestetuikelaskurilla kuten edellä on esitetty. Kaavan I mukaisen yhdisteen IC_{50} -
15 arvo on noin 20 nM.

Kaavan I mukainen yhdiste on hyvin siedetty hiirillä annokseen 100 mg/kg p.o. asti. Myrkytön annostaso koiralla neljän viikon hoidon jälkeen on 3 mg/kg/päivä
20 p.o.

Tyypillinen useimpien neuroleptien ei-toivottu sivuvaikutus umpieritystoimintoihin on lisääntynyt prolaktiinin vapautuminen.

Kaavan I mukainen yhdiste vaikuttaa seerumin prolaktiinitasoon rotilla vain suurilla annoksilla (≥ 10 mg/kg), kuten osoitetaan seuraavassa koemenetelmässä annosteltaessa nahan alle [vrt. E. Flückiger et al., *Experientia* 34, 1330 - 1331 (1978)]:
25

Urospuoliset OFA-rotat, jotka painavat noin 250 g, tuodaan koehuoneeseen 24 tuntia ennen todellista koetta. Niitä pidetään sopivissa häkeissä kymmenittäin. Koekäsittelyn jälkeen niitä pidetään yksittäin. Ruoka ja vesi ovat vapaasti saatavissa. Viiden eläimen ryhmille annetaan erilaisia annoksia yhdistettä tai väliainetta nahan
30 alle. Tässä standardikokeessa eläinten kaula katkaistaan neljä tuntia käsittelyn jälkeen. Yksittäisten eläinten seerumit syväjäädytetään määrittelyyn asti. Sitten pro-
35

laktiini määritetään osasta näytettä radioimmunologisella määritysmenetelmällä. Seerumin prolaktiinitasot ilmaistaan yksikköinä ng/ml prolaktiinistandardin NIAMD-RPrl-RPl avulla. Sen jälkeen, kun kaavan I mukaista yhdistettä on annettu 10 mg/kg, tapahtuu vain vähäinen kasvu seerumin prolaktiinitasossa urosrotilla neljä tuntia annostelun jälkeen.

Yhdisteen oraallinen anto saa myös aikaan vain heikot vaikutukset prolaktiinitasoissa. Koe suoritetaan seuraavasti:

Urosrottia (120 - 140 g, Sprague-Dawley, Söddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, Länsi-Saksa) pidetään 12:12 valoisa/pimeä-syklissä (valot päälle klo 06.00 ja pois klo 18.00). Koetta edeltävänä iltana eläimet merkitään tunnistamissyistä ja ne laitetaan neljän ryhmässä makrolonista (tyyppi 3) tehtyihin häkkeihin. Seuraavana aamuna rotat kussakin ryhmässä saavat 10 mg/kg p.o. testattavaa lääkettä tai plaseboa (normaali suolaliuos + 2 pisaraa HCl) 2, 4, 8, 16 tai 24 tuntia ennen kuin ne tapetaan kaulankatkaisulla. Verinäytteet kerätään muoviputkiin, ja ne sentrifugoidaan, jotta saadaan seerumi, joka sitten varastoidaan -20 °C:ssa prolaktiinin määrittämiseen asti. Seerumin prolaktiini mitataan radioimmunologisella määritysmenetelmällä A. Häuslerin et al.:n julkaisussa J. Ultrastruct. Res. 64, 74 (1978) esitetyn menetelmän mukaisesti. Kaavan I mukainen yhdiste alentaa merkittävästi seerumin prolaktiinitasoa välillä neljästä kahdeksaan tuntia sen jälkeen, kun sitä on annettu 10 mg/kg p.o. 16 tunnin kuluttua tapahtuu merkittävä kasvu, joka myöhemmin kääntyy laskuun (24 tuntia) kohti normaalia.

Heikko vaikutus seerumin prolaktiinitasoihin vähentää ei-toivottujen umpieritykseen liittyvien sivuvaikutusten, esim. maitovuodon ja gynekomastian, todennäköisyyttä.

Sen lisäksi kaavan I mukaisella yhdisteellä on farmakologisia ominaisuuksia, jotka viittaavat alhaiseen

- taipumukseen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia sivuvaikutuksia. Esimerkiksi, yhdisteellä on ainoastaan heikko katalepsiaa aiheuttava vaikutus kokeessa, joka perustuu G. Stillen et al.:n kokeeseen julkaisussa *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 21, 252 - 255 (1971). Tässä kokeessa 4 - 8 rotan ryhmät (120 - 170 g, Sprague-Dawley, naaraita ja uroksia, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, Länsi-Saksa) saavat testattavaa ainetta oraalisesti. Määrättyinä ajanhetkinä käsittelyn jälkeen kunkin rotan katalepsia arvioidaan laittamalla etukäpälät 7 cm korkean korokkeen päälle. Mitataan aika, joksi eläin jää tähän luonnottoon asentoon, aina 45 sekunnin ylärajaan asti. Kynnysannos on lopullinen annos, joka vielä aiheuttaa katalepsiaa, mediaani >10 sekuntia. Kaavan I mukaisen yhdisteen kynnysannos on 5 mg/kg p.o. määritettynä kahdeksan tunnin mittausaikana. Se on annos, joka on vähintään 25 kertaa suurempi kuin annos, joka vaaditaan apomorfiinin aiheuttaman jyrsimisen antagonismin. Lisäksi yhdiste osoittaa dopamiiniagonistin kaltaisia ominaisuuksia, kuten osoitetaan aiheuttamalla liikehermoa stimuloivia vaikutuksia eläimillä, joilla on heikentynyt dopaminerginen neurotransmissio. Esimerkiksi, kaavan I mukainen yhdiste saa aikaan rotilla, joilla on toispuolinen 6-OHDA:n (6-hydroksidopamiinin) aiheuttama mustatumakkeen vaurio [eli Ungerstedt-rotta, vrt. J.M. Vigouret et al. *Pharmacology* 16 (suppl. 1), 156-173 (1978)], pitkäkestoisen rotatio-naalisen käyttäytymisen, joka on vastapuolinen vammaan nähden, suhteellisen pienillä annoksilla (0,5 mg/kg p.o.: 950 rotaatiota seitsemän tunnin aikana).
- Johtuen kaavan I mukaisen yhdisteen suuresta affiniteetista dopamiinin D-1 ja D-2-reseptoripaikkoihin ja sen estävästä vaikutuksesta apomorfiinin aiheuttamaan jyrsimiseen ja muista edellä esitetyistä kokeista kaavan I mukainen yhdiste osoitetaan käytettäväksi hyvin siedettynä neuroleptinä, esim. hoidettaessa psyykkisiä häiriötiloja, kuten skitsofrenia, parkinsonisminvastaisen lääkityksen aiheuttama psykoosi tai ikään liittyvät psykiat-

riset häiriöt, jotka usein liittyvät dementiaan (vaino-
harhaisuus). Lisäksi, johtuen Ungerstedt-rotalla saaduis-
ta tuloksista, kaavan I mukainen yhdiste osoitetaan myös
käytettäväksi negatiivisia oireita omaavan skitsofrenian
5 hoidossa. Johtuen dopamiiniagonistin kaltaisesta vaiku-
tuksesta, joka on osoitettu Ungerstedtin rottakokeessa,
yhdiste on lisäksi hyödyllinen hoidettaessa Parkinsonin
tautia.

Näihin käyttötarkoituksiin sopiva annostus, tieten-
10 kin, vaihtelee riippuen esimerkiksi antotavasta ja hoi-
dettavan tilan luonteesta ja vakavuudesta. Kuitenkin esi-
tetty päivittäinen annos on välillä noin 1 mg:sta noin 50
mg:aan, edullisesti 5 - 40 mg yhdistettä, joka annetaan
käytännöllisesti jaettuina annoksina aina neljään kertaan
15 asti annosyksikkömuotoa päivässä tai jatkuvasti vapautta-
vassa muodossa.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan antaa vapaana
emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditio-
suolana. Tällaiset suolat voidaan valmistaa tavanomaisel-
20 la tavalla, ja niillä on samaa luokkaa oleva vaikutus
kuin vapaalla emäksellä.

Voidaan myös valmistaa farmaseuttisia koostumuk-
sia, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä vapaa-
na emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoad-
25 ditiosuolana yhdessä vähintään yhden farmaseuttisen kan-
tajan tai laimentimen kanssa.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan antaa mitä ta-
hansa tavanomaista tietä, erityisesti suoliston kautta,
edullisesti oraalisesti, esim. tabletteina tai kapselei-
30 na, tai parenteraalisesti, esim. injektoitavina liuoksina
tai suspensioina. Esimerkiksi, oraalista antoa varten
tabletteina tai kapseleina kaavan I mukainen yhdiste tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola voi-
daan lisätä tavanomaisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin
35 täyteaineisiin, esim. inertteihin laimentimiin kuten lak-
toosi, mannitoli, kalsiumsulfaatti, mikrokiteinen sellu-

loosa; hajotusaineisiin kuten tärkkelys, natriumkarboksimetyylliselluloosa, natriumkarboksimetyyllitärkkelys, algiinihappo, crosovidoni; sideaineisiin kuten seluuloo-sajohdannaiset (metyyli-, hydroksimetyyli-, hydroksipropyylimetyyli-). providoni, gelatiini; liukastaviin aineisiin, esim. piidioksidi, steariinihappo, magnesium- tai kalsiumstearaatti; hydrattuihin öljyihin kuten risiiniöljy, glyseroliesterit esim. palmitostearaatti ja/tai makeu-, väri- ja makeutusaineisiin. Tabletit voivat olla

10 päällystämättömiä tai tunnetuilla tekniikoilla päällystettyjä hajoamisen ja ruoansulatuskanavaan imeytymisen viivyttämiseksi, jolloin saadaan aikaan jatkuva vaikutus pidemmäksi ajaksi. Parenteraaliseen antoon voidaan käyttää sopivia steriilejä vesipitoisia tai vedettömiä liuoksia tai suspensioita.

Annosyksikkömuodot sisältävät esimerkiksi noin 0,25 - 25 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa.

20 Farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa tavomaisten tekniikoiden mukaan.

Tablettien valmistamista varten kaavan I mukainen yhdiste voidaan sekoittaa laktoosin kanssa ja rakeistaa veden, 0,5 % natriumalginaatti- tai 5 % hydroksipropyylimetyylliselluloosaliuoksen avulla. Kuivattu rakeistettu

25 aine puristetaan tableteiksi siten, että mukana on 20 % maissitärkkelystä ja 1 % magnesiumstearaattia. Tällä tavalla saadaan, esimerkiksi tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

<u>Aineosat</u>	<u>Tabletin paino (mg)</u>
30 kaavan I mukaisen yhdisteen	
vetymaleaatti	10
laktoosi	100
maissitärkkelys	30
hydroksipropyylimetyylliselluloosa	7,5
35 magnesiumstearaatti	1,5
piidioksidi	1
	150

Nämä tabletit, jotka on varustettu halkaisu-ural-
la, voidaan antaa oraalisesti puolen tai yhden tabletin
annoksena neljä kertaa päivässä.

5 Kapselit voivat sisältää vaikuttavaa ainetta yksin
tai sekoitettuna inertin kiinteän täyteaineen kanssa,
esimerkiksi kuten edellä on mainittu.

Alla esitettyjä aineosia sisältävät kapselit voi-
daan valmistaa tavanomaisilla tekniikoilla, ja ne anne-
taan yhden kapselin annoksena 1 - 4 kertaa päivässä.

10	<u>Aineosat</u>	<u>Kapselin paino (mg)</u>
	kaavan I mukaisen yhdisteen	
	vetymaleaatti	10
	inertti kiinteä täyteaine (maissi- tärkkelys, laktoosi, aerosili, mag- nesiumstearaatti)	190
15		

Samalla tavalla voidaan valmistaa tabletit ja
kapselit, jotka sisältävät 20 mg kaavan I mukaista yhdis-
tettä.

20 Seuraava injektioitava liuos valmistetaan osoitetun
määrän kanssa vaikuttavaa ainetta käyttäen tavanomaisia
tekniikoita. Injektioitava liuos on sovelias annettavaksi
kerran päivässä.

		<u>Steriili injektioitava</u>
25	<u>Aineosat</u>	<u>liuos, paino (mg/ml)</u>
	kaavan I mukaisen yhdisteen	
	vetymaleaatti	5,0
	natriumkloridi	9,0
	etyylialkoholi	150,0
30	natriumvetykarbonaattia kunnes pH on 7	q.s.
	vettä injektiota varten, tilavuudeksi tulee	1 ml

Liuokset voidaan suodattaa 0,2 µm:n steriilin
suodattimen läpi ja täyttää aseptisesti ampulleihin.

35 Ampullit kaasutetaan hiilidioksidilla.

Terapeuttiset vertailukoetulokset

Kaavan I mukaisen yhdisteen ja kahden tunnetun vertailuyhdisten kykyä estää apomorfiinin aiheuttamaa jyrsimistä rotalla tutkittiin sivulla 3 kuvatulla menetelmällä, joka perustuu P.A. Janssenin et al.:n menetelmään julkaisussa *Arzneim. - Forsch. (Drug Res.)* 10, 1003 - 1005 (1960).

Vertailuyhdisteinä käytettiin FI-patenttijulkaisun 82 466 esimerkeistä 21 ja 23 tunnettuja, kaavan I mukaisia yhdistettä rakenteellisesti läheisimpiä yhdisteitä, joissa on 8 α -asemassa ryhmä -NH-COC(CH₃)₃ (yhdiste A) tai ryhmä -NH-COC(C₂H₅)(CH₃)₂ (yhdiste B). Saadut tulokset on esitetty taulukossa 1 ja niistä käy ilmi, että kaavan I mukaisella yhdisteellä (yhdiste I) on ko. kokeessa yllättäen pitempiaikainen vaikutus tietyllä annoksella kuin tunnetuilla vertailuyhdisteillä A ja B.

Taulukko 1

Koe- yhdis- te	Annos mg/kg p.o.	Apomorfiinin aiheuttaman jyrsimisen prosentuaalinen estyminen eri ajankohti- na koeyhdisteiden annostelun jälkeen			
		$\frac{1}{2}$ h	3 h	4 h	6 h
A	0,2	100	100	-	-
	1				100
B	0,2	100	-	33	-
I	0,2	-	100	-	100

Seuraavassa esimerkissä kaikki lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja ne ovat korjaamattomia. $[\alpha]_D^{20}$ -arvo on myös korjaamaton.

Esimerkki

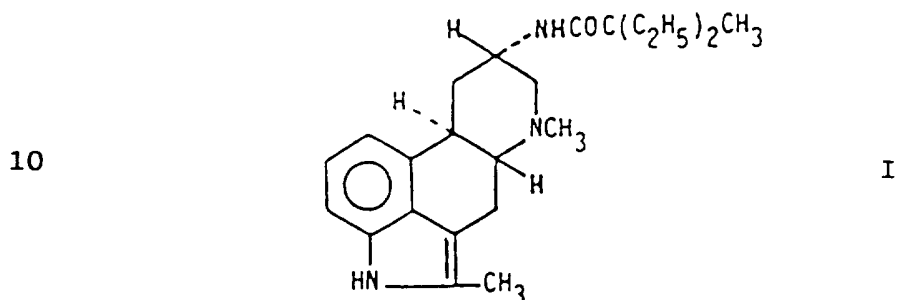
N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetyyliergolin-8-yyli]-2-etyyli-2-metyyllibutaaniamidi

5 Suspensio, jossa on 68 g 2,6-dimetyyli-8 α -amino-
ergoliinia 1,5 l:ssa dikloorimetaania, esijäähdytetään
4 °C:een, ja sitä käsitellään 78 ml:lla trietyyliamiinia.
Seosta käsitellään pisaroittain 25 minuutin aikana, sa-
malla sekoittaen, 40,5 g:lla 2-metyyli-2-etyyllibutyryy-
likloridia. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia, se kaadetaan
10 3 l:aan vettä, orgaaninen faasi kuivataan (Na₂SO₄) ja vä-
kevöidään. Jäännös kromatografoidaan 800 g:lla piihappo-
geeliä käyttäen dikloorimetaanin ja metanolin seosta
(98:2), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kiteyte-
tään dietyylieetteristä, sp. 191 - 192 °C.

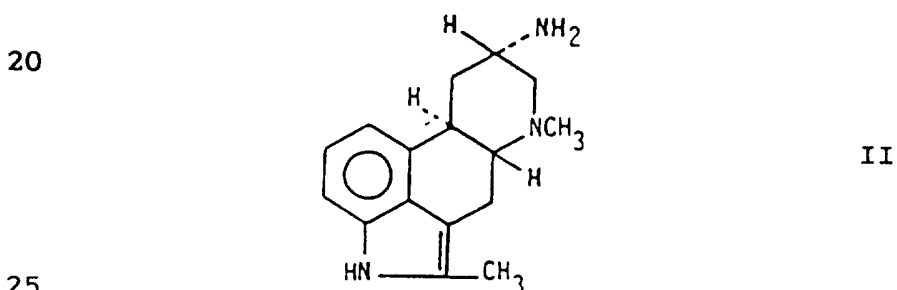
15 Vetymaleaatin valmistamiseksi 57,3 g emästä liuo-
tetaan 500 ml:aan etanolia, ja käsitellään liuoksella,
jossa on 18,09 g maleiinihappoa 250 ml:ssa etanolia. Al-
kava kiteytyminen saatetaan loppuun jäähdyttämällä
4 °C:een. Kiteet suodatetaan ja kuivataan, jolloin saa-
20 daan otsikon yhdisteen vetymaleaatti, sp. 232 - 233 °C.
[α]_D²⁰ = -14,5° (c = 1,0 dimetyyliformamidissa).

Patenttivaatimukset

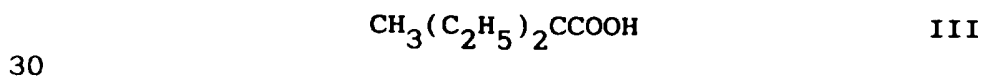
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen N-
 [(5R,8S,10R)-2,6-dimetyyliergolin-8-yyli]-2-etyyli-2-me-
 5 tyylibutaaniamidin valmistamiseksi, jolla on kaava I,



15 tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t -
 t u siitä, että annetaan 8 α -amino-2,6-dimetyyliergoliini-
 nin, jolla on kaava II,



reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III,

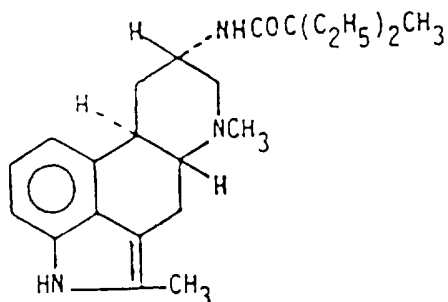


tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa ja otetaan tal-
 teen saatu kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä tai
 happoadditiosuolana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 35 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mu-
 kaisen yhdisteen vetymaleaatti.

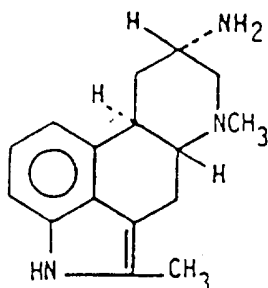
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbar N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimetylergolin-8-yl]-2-etyl-
 5 2-metylbutanamid med formeln I



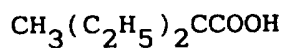
I

15 eller ett syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k-
 n a t därav, att man omsätter 8α-amino-2,6-dimetylergo-
 lin med formeln II



II

med föreningen med formeln III



III

eller med ett reaktivt derivat därav och tillvaratar den
 erhållna föreningen med formeln I i form av fri bas eller
 i form av syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
 t e c k n a t därav, att man framställer vätemaleat av
 föreningen med formeln I.