



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002811**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Secoergolineverbindingen.**

⑤1 Int.Cl.³: C07D209/90, C07D521/00, A61K31/40// C07D401/12, C07D403/12, C07D417/12, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/495.

⑦1 Aanvrager: Farmitalia Carlo Erba S.p.A. te Milaan, Italië.

⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8002811.

②2 Ingediend 14 mei 1980.

③2 Voorrang vanaf 7 augustus 1979.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7927525 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 10 februari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Secoergolineverbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op secoergolineverbindingen en op werkwijzen voor hun bereiding.

De uitvinding verschaft 6,7-secoergolineverbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad waarin R_1 een alkylgroep met 1 tot 4 koolstofatomen, een benzyl of fenethylgroep voorstelt; R_2 een hydroxy-, acyloxy-, alkoxy-, amino-, cyaan- of carbomoylgroep, of een al dan niet gesubstitueerde heterocyclische groep, waarvan de ring gevormd is door 5 of 6 atomen waarvan tenminste 1 een stikstof atoom en de binding naar de methyleengroep draagt, niet meer dan 3 stikstof en/of zuurstof en/of zwavelatomen zijn en de rest koolstofatomen of een groep met de algemene formule SR_5 , NHR_5 , $S - \underset{\text{X}}{\underset{||}{C}} - (O)_n - R_6$, $NH - \underset{\text{X}}{\underset{||}{C}} - (O)_n - R_6$ of CHR_7R_8 waarbij R_5 een al dan niet gesubstitueerde heterocyclische groep voorstelt, waarvan de ring gevormd is door 5 of 6 koolstofatomen waarvan tenminste 1 een stikstofatoom is, niet meer dan 3 stikstof en/of zuurstof en/of zwavelatomen zijn en de rest koolstofatomen, X een zuurstof of zwavelatoom voorstelt, n gelijk is aan 0 of 1 en R_6 aan alifatische groep is met 1 tot 4 koolstofatomen, een benzylgroep of een al dan niet gesubstitueerde aminogroep, R_7 een waterstofatoom of een cyaan-groep en R_8 een waterstofatoom of een alkoxy-carbonyl- of carbamoyl-groep; R_3 een waterstofatoom of een methoxygroep en R_4 een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt.

De verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad kunnen volgens de uitvinding bereid worden door een verbinding met de algemene formule 3 waarin R_2 , R_3 en R_4 de bovengenoemde betekenis bezitten te laten reageren met een halogenide met de algemene formule R_1Y waarin R_1 de bovengenoemde betekenis bezit en Y een halogeenatoom voorstelt, en hydrogeneren van het verkregen quaternaire ammoniumzout met de algemene formule 4 in een watervrije of waterige alifatische alcohol of in een inert oplosmiddel in tegenwoordigheid van een geschikte katalysator.

De katalysator kan elke bekende hydrogeneringskatalysator zijn zoals platina, palladium, hun zouten of oxyden, als zodanig of afgezet op een geschikte drager zoals kool, bariumsulfaat of calciumcarbonaat.

8002811

De hydrogenering- hydrogenolysereactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij of boven atmosferische druk bij kamertemperatuur gedurende 2 tot 6 uren. De katalysator wordt afgefiltreerd en het filtraat ingedampt tot droog in vacuo waarbij men een ruw produkt verkrijgt dat geïsoleerd en gezuiverd kan worden.

De verbindingen met de algemene formule 3 kunnen verkregen worden door kondenseren van de verbinding met de algemene formule 2 waarin R_3 en R_4 de bovengenoemde betekenis bezitten, met een verbinding met de algemene formule R_2H waarin R_2 de bovengenoemde betekenis bezit.

Secoergolineverbindingen volgens de uitvinding zijn gele of witte olieachtige stoffen of witte kristallijne vaste stoffen. Zij worden verkregen als mengsels van hun 8R en 8S diastereoisomeren. De mengsels kunnen gescheiden worden door chromatografie of kristallisatie.

Secoergolineverbindingen volgens de uitvinding en hun farmaceutisch verdraagbare zouten zijn geschikte α -adrenergine blokkeringsmiddelen, hypotensief werkzame stoffen, centrale zenuwstelsel onderdrukkende middelen, antispasmodische stoffen, analgetische en antiprolactine stoffen.

De uitvinding verschaft derhalve eveneens een farmaceutisch preparaat bevattende een 6,7-secoergolineverbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad of een farmaceutisch verdraagbaar zout daarvan tezamen met een farmaceutisch verbindingsmiddel of een drager.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

Voorbeeld I.

6-Methyl-8-chloormethyl-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline (formule 2: $R_3=OCH_3$, $R_4=H$).

Een geroerd mengsel van 1 gram 6-methyl-8-hydroxymethyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, 0,147 gram lithiumchloride en 0,509 ml s-collidine in 5 ml dimethylformamide wordt druppelsgewijze, na afkoelen tot $0^\circ C$, behandeld met 0,301 ml methaansulfonylchloride. Men roert daarna nog 1 uur bij $0^\circ C$ waarna het reaktiemengsel uitgoten wordt in ijswater en geëxtraheerd met koude chloroform. Verdampen van het oplosmiddel in vacuo geeft een residu dat bij kristalliseren uit diethylether 0,7 g van de in de aanvang genoemde

verbinding geeft met een smeltpunt van 148-150°C.

Voorbeeld II.

6-Methyl-8-(2-ethoxycarbonyl-2-cyaan-ethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline (formule 3: $R_2 = C_2H_5OOC.CH(CN)$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = H$).

5 Een mengsel van 0,446 g natriumethylcyaanacetaat en 1 g 6-methyl-8-chloormethyl-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline, bereid als beschreven in voorbeeld I, in 10 ml dimethylsulfoxyde roert men 2 uren bij kamertemperatuur. De oplossing wordt uitgegoten in koud water, en het neerslag afgefiltreerd en gechromatografeerd op een 10 aluminiumoxydekolom onder toepassing van aceton als elutiemiddel waarbij men 0,6 g van de in de aanvang genoemde verbinding in de vorm van een schuim verkrijgt.

Voorbeeld III.

15 6-Methyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline (formule 3: $R_2 = (CH_3)_2N-CONH$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = H$).

0,8 g 6-methyl-8-aminomethyl-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline in 10 ml pyridine koelt men af tot -10°C waarna men laat reageren met 0,34 ml dimethylcarbamoylchloride. Het reaktiemengsel wordt 10 min. op deze temperatuur gehouden en vervolgens 10 min. op kamertemperatuur. Vervolgens wordt verdund met chloroform en methanol en 20 gewassen met waterig natriumcarbonaat. De chloroform wordt uit de chloroformlaag verdampt en het residu gechromatografeerd op een silica gel kolom onder toepassing van chloroform gevolgd door 1% methanol in chloroform als elutiemiddel. Bij verdampen van het oplosmiddel verkrijgt men de in de aanvang genoemde verbinding in de 25 vorm van een olie met een opbrengst van 35%.

Voorbeeld IV.

6,6-Dimethyl-8-hydroxymethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

1,6 ml methyliodide wordt bij kamertemperatuur toegevoegd aan 30 een suspensie van 4 g 6-methyl-8-hydroxymethyl-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline in 40 ml nitromethaan. Men roert het mengsel 1 nacht en voegt vervolgens 80 ml diethylether toe. De verkregen vaste stof wordt afgefiltreerd, opgelost in 250 ml methanol en 6 uren in tegenwoordigheid van 3 g platina dioxydekatalysator gehydrogeneerd bij kamertemperatuur en bij atmosferische druk. Na affiltreren van de katalysator en verdampen van het oplosmiddel, wordt het 35 residu opgelost in water, basisch gemaakt door toevoeging van

natriumbicarbonaat en geëxtraheerd met chloroform. Verdampen van de chloroform geeft 3 g 6,6-dimethyl-8-hydroxymethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline in de vorm van een schuim.

PMR spectrum: 0,9-1,23 δ (m, Me), 2,43 en 2,49 δ
5 (CDCl₃) (2 s, Me₂N), 2,87 en 2,96
(2 s, MeO).

IR (KBr): 1075 en 1035 cm⁻¹ (ν C=O)

MS: m/e 302 (M⁺), 287 (M-Me).

Voorbeeld V.

10 6,6-Dimethyl-8-(3,5-dimethyl-pyrrool-2-carboxymethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(3,5-dimethylpyrrool-2-carboxymethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding ver-
15 kregen in de vorm van een schuim met een opbrengst van 45%.

Voorbeeld VI.

1,6,6-Trimethyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-10-methoxy-6,7-seco-ergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van
20 1,6-dimethyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in een opbrengst van 35%.

PMR spectrum (CDCl₃): 0,95 δ en 1,08 δ (2d, CHCH₃) 2,42 δ en 2,48 δ
(2s, N(CH₃)₂), 2,95 δ (s, OCH₃).

25 Voorbeeld VII.

6,6-Dimethyl-8-(2-ethoxy-carbonyl-2-cyaan-ethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van de verbinding van voorbeeld II wordt de in de aanvang genoemde ver-
30 binding verkregen in de vorm van een schuim met een opbrengst van 60%.

Voorbeeld VIII.

6,6-Dimethyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

35 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6,-methyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in

de vorm van een olie met een opbrengst van 65%.

Voorbeeld IX.

6,6-Dimethyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)6,7-secoergoline.

5 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)-8,9-didehydroergoline, worden in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie met een opbrengst van 55%.

Voorbeeld X.

6,6-Dimethyl-8-morfolinomethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

10 Te werk gaande als in voorbeeld IV, doch onder toepassing van 6-methyl-8-morfolinomethyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, dat bereid wordt door reactie van de verbinding van voorbeeld I met morfoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 70%.

15 Voorbeeld XI.

6,6-Dimethyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyrimidinylamino)-methyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

20 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyrimidinylamino)-methyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, bereid door reactie van de verbinding van voorbeeld I met 2-aminopyrimidine, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 50%.

Voorbeeld XII.

25 6,6-Dimethyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyridyl)-thiomethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

30 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyridyl)-thiomethyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, bereid door reactie van de verbinding van voorbeeld I met 2-mercaptopyridine, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 45%.

Voorbeeld XIII.

6,6-Dimethyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyrimidinyl)-thiomethyl-6,7-secoergoline.

35 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8- $\text{--}\int\text{--}$ (2-pyrimidinyl)-thiomethyl-8,9-didehydroergoline wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 55%.

Voorbeeld XIV.

6,6-Dimethyl-8- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (1\text{-methyl-2-imidazolyl})\text{-thiomethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.}$

Te werk gaande als in voorbeeld IV, doch onder toepassing
5 van 6-methyl-8- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (1\text{-methyl-2-imidazolyl})\text{-thiomethyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline}$, bereid door reactie van de verbinding van voorbeeld I met 1-methyl-2-mercaptoimidazool, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie met een opbrengst van 45%.

10 Voorbeeld XV.

6,6-Dimethyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van de verbinding van voorbeeld III, wordt de in de aanvang genoemde
15 verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 55%.

Voorbeeld XVI.

6,6-Dimethyl-8-(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

20 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 8-(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-6-methyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een schuim in een opbrengst van 45%.

Voorbeeld XVII.

25 6,6-Dimethyl-8-(ethoxycarbonyl-aminomethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(ethoxycarbonylaminomethyl)-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in
30 de vorm van een olie in een opbrengst van 70%.

Voorbeeld XVIII.

6,6-Dimethyl-8-(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van
6-methyl-8-(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-8,9-didehydro-ergoline,
35 wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een schuim met een opbrengst van 35%.

NMR spectrum (CDCl_3): 0,96 δ en 1,03 δ (2d, CHCH_3),
2,24 δ (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

8002811

Voorbeeld XIX.

6,6-Dimethyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-8,9-didehydro-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een schuim met een opbrengst van 60%.

NMR Spectrum (CDCl_3): 0,53 δ tot 1,17 δ (m, CHCH_3),
2,22 δ (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Voorbeeld XX.

10 6,6-Dimethyl-8-(dimethylthiocarbamoyl-aminomethyl)-6,7-secoergoline.

Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(dimethylthiocarbamoyl-aminomethyl)-8,9-didehydro-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een olie in een opbrengst van 70%.

15 NMR Spectrum (CDCl_3): 0,93 δ tot 1,37 δ (m, CHCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
2,30 δ (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Voorbeeld XXI.

6,6-Dimethyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.

20 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-8,9-didehydro-10-methoxy-ergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een schuim met een opbrengst van 40%.

25 NMR Spectrum (CDCl_3): 0,96 δ en 1,08 δ (2d, CHCH_3),
2,42 δ en 2,47 δ (2s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2,98 δ (s, OCH_3).

Voorbeeld XXII.

6,6-Dimethyl-8-benzoyloxymethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

30 Te werk gaande als in voorbeeld IV doch onder toepassing van 6-methyl-8-benzoyloxymethyl-8,9-didehydro-10-methoxyergoline, wordt de in de aanvang genoemde verbinding verkregen in de vorm van een schuim in een opbrengst van 60%.

NMR Spectrum (CDCl_3): 1,00 δ en 1,10 δ (2d, CHCH_3),
2,42 δ (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

C O N C L U S I E S

1. Een 6,7-secoergolineverbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad waarin R_1 een alkylgroep met 1 tot 4 koolstofatomen of een benzyl of fenethylgroep voorstelt; R_2 een hydroxy-, acyloxy-, alkoxy-, amino-, cyaan- of carbamoylgroep, of een al dan niet
5 gesubstitueerde heterocyclische groep is, waarvan de ring gevormd is door 5 of 6 koolstofatomen waarvan tenminste 1 een stikstofatoom is en de binding naar de methyleengroep draagt, niet meer dan 3 stikstof en/of zuurstof en/of zwavelatomen zijn en de rest uit koolstofatomen bestaat of een groep met de algemene formule SR_5 ,
10 NHR_5 , $S - \underset{\text{X}}{\underset{||}{C}} - (O)_n - R_6$, $NH - \underset{\text{X}}{\underset{||}{C}} - (O)_n - R_6$ of CHR_7R_8 waarbij R_5 een al dan niet gesubstitueerde heterocyclische groep is, waarvan de ring gevormd is door 5 of 6 atomen waarvan tenminste 1 een stikstofatoom is, niet meer dan 3 stikstof en/of zuurstof en/of zwavelatomen zijn
15 en de rest uit koolstofatomen bestaat, X een zuurstof of zwavelatoom voorstelt, n gelijk is aan 0 of 1, R_6 een alifatische groep met 1 tot 4 koolstofatomen, een benzylgroep of een al dan niet gesubstitueerde aminogroep, R_7 een waterstofatoom of een cyaangroep en R_8 een waterstofatoom of een alkoxycarbonyl of carbamoylgroep,
20 R_3 een waterstofatoom of een methoxygroep en R_4 een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt.
2. 6,6-Dimethyl-8-hydroxymethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.
3. 6,6-Dimethyl-8-(3,5-dimethyl-pyrrool-2-carboxymethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.
- 25 4. 1,6,6-Trimethyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.
5. 6,6-Dimethyl-8-(2-ethoxycarbonyl-2-cyaan-ethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.
6. 6,6-Dimethyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)-10-methoxy-6,7-secoergoline.
30 secoergoline.
7. 6,6-Dimethyl-8-(2-carbamoyl-2-cyaan-ethyl)-6,7-secoergoline.
8. 6,6-Dimethyl-8-morfolinomethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.
9. 6,6-Dimethyl-8- $\diagup$ (2-pyrimidinylamino)-methyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.
- 35 10. 6,6-Dimethyl-8- $\diagup$ (2-pyridyl)-thiomethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.

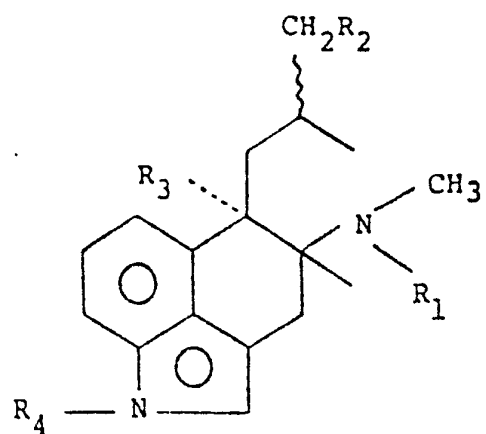
8002811

11. 6,6-Dimethyl-8- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2\text{-pyrimidinyl})\text{-thiomethyl-6,7-secoergo-}$
line.
12. 6,6-Dimethyl-8- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (1\text{-methyl-2-imidazolyl})\text{-thiomethyl-10-}$
methoxy-6,7-secoergoline.
- 5 13. 6,6-Dimethyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-10-methoxy-
6,7-secoergoline.
14. 6,6-Dimethyl-8-(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-10-methoxy-
6,7-secoergoline.
15. 6,6-Dimethyl-8-(ethoxycarbonyl-aminomethyl)-10-methoxy-6,7-
10 secoergoline.
16. 6,6-Dimethyl-8-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-6,7-secoergo-
line.
17. 6,6-Dimethyl-8-(dimethylcarbamoyl-aminomethyl)-6,7-secoergo-
line.
- 15 18. 6,6-Dimethyl-8-(dimethylthiocarbamoylaminomethyl)-6,7-seco-
ergoline.
19. 6,6-Dimethyl-8-(5-broomnicotinoyloxymethyl)-10-methoxy-6,7-
secoergoline.
20. 6,6-Dimethyl-8-benzoyloxymethyl-10-methoxy-6,7-secoergoline.
- 20 21. Werkwijze voor de bereiding van secoergolineverbindingen,
m e t h e t k e n m e r k, dat men 6,7-secoergolineverbindingen
met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarbij de substitu-
enten de voornoemde betekenis bezitten, bereid door reactie van een
verbinding met de algemene formule 3 met een halogenide met de alge-
25 mene formule R_1Y en hydrogeneren van het verkregen kwaternaire
ammoniumzout in watervrije of waterige alifatische alcohol of in
een inert oplosmiddel in tegenwoordigheid van een geschikte kataly-
sator.
22. Werkwijze volgens conclusie 21, m e t h e t k e n m e r k,
30 dat de hydrogeneringskatalysator platina, palladium of een zout of
een oxyde van palladium of platina is, al dan niet op een drager
van kool, bariumsulfaat of calciumcarbonaat.
23. Werkwijze volgens conclusie 21 of 22, m e t h e t k e n -
m e r k, dat de hydrogenering uitgevoerd wordt bij of boven atmosfe-
35 rische druk, bij kamertemperatuur, gedurende 2 tot 6 uren.
24. Werkwijze volgens conclusie 21, m e t h e t k e n m e r k,
dat men verbindingen bereid overeenkomstig de voorbeelden IV t/m XXII.

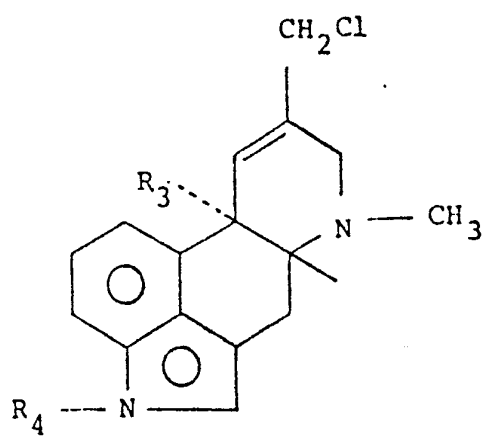
8002811

25. Farmaceutisch preparaat bevattende een 6,7-secoergolineverbinding volgens een of meer der conclusies 1-20, of een farmaceutisch verdraagbaar zout daarvan, tezamen met een farmaceutisch verdraagbaar verdunningsmiddel of drager.

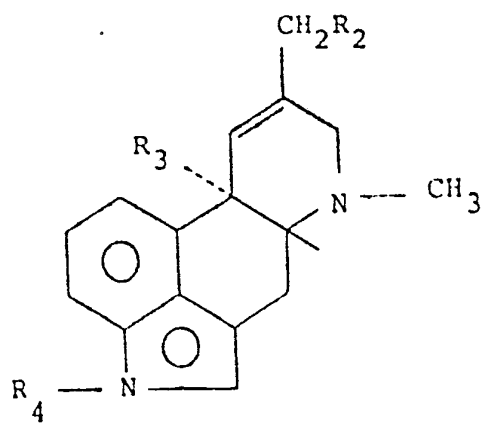
8002811



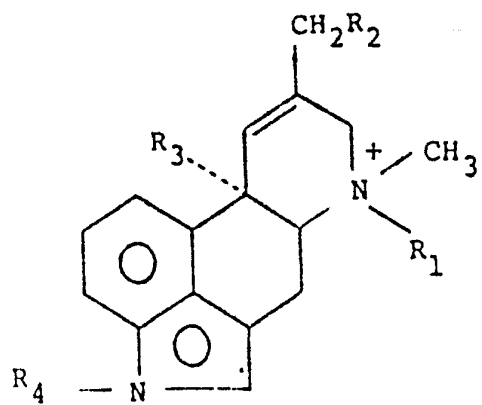
(1)



(2)



(3)



(4)

8002811