



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN. 0433-6461

(11)

1591 75

Int.Cl.³

3(51) C 07 D457/02

C 07 D519/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2303 973

(22) 29.05.81

(44) 23.02.83

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN;DD;

(72) SEIFERT, KARLHEINZ,DR. DIPL.-CHEM.;HAERTLING, SIGRID,DIPL.-CHEM.;

JOHNE, SIEGFRIED,PROF. DR. SC. DIPL.-CHEM.;DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, INSTITUT F. BIOCHEMIE D. PFLANZEN, BFS, 4020 HALLE/S., WEINBERG 3

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ERGOLINTHIOHARNSTOFFEN

(57) Die Erfindung ist für die Medizin und für die pharmazeutische Industrie von Bedeutung. Ziel ist es, durch partialsynthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Ergolinthioharnstoffe zu synthetisieren. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Polymethylenisothiocyanaten der allgemeinen Formel II unter Erwärmen in wasserfreier organischer Lösung zu Ergolinthioharnstoffen der allgemeinen Formel III umgesetzt. Figur

Verfahren zur Herstellung von Ergolinthioharnstoffen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergolinthioharnstoffen der allgemeinen Formel III.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Neben den über 50 bisher bekannten natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloiden, von denen einigen eine große Bedeutung in der Medizin zukommt (so z.B. Ergotamin, Ergocornin, Ergokryptin, Ergocristin, Ergosin), existieren zahlreiche partialsynthetische Ergolin-Derivate, von denen verschiedene als pharmazeutische Wirkstoffe Anwendung finden. Z.B. wirkt D-6-Methyl-8-cyanomethylergolin als Nidationshemmer, N-(D-6-Methyl-isoergolenyl)-N',N'-diethylharnstoff ist ein Serotonin-Antagonist, und 2-Bromergokryptin wird als Prolactin-Inhibitor eingesetzt.

Trotz der Vielzahl therapeutischer Einsatzmöglichkeiten für diese Verbindungen wird die weitere partialsynthetische Derivatisierung des Ergolins angestrebt, um eine Verbesserung bereits bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Deshalb ist die Erfindung für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Harnstoff- und Thioharnstoffderivate in 8-Stellung des Ergolins wurden beschrieben.

Beim Erwärmen von 9,10-Dihydroisolysergsäure-I-azid entsteht D-6-Methyl-8-~~4~~-isocyanato-ergolin-I, aus dem nach Zugabe von Diethylamin D-6-Methyl-8-~~4~~-diethylaminocarbonylamino-ergolin-I gebildet wird (ČSSR-Patentschriften 152 153 und 156 178, Int. Cl.: C 07 d, 43/20). In analoger Weise werden ausgehend vom Azid der D-6-Methyl-8-ergolin-I-yllessigsäure N-(D-6-Methyl-8-ergolin-I-ylmethyl)-N'-substituierte Harnstoffe erhalten (M. BERAN, J. KŘEPELKA u.a., Collection Czechoslov. Chem. Commun. 42, 1417 (1977)). Die Darstellung von unterschiedlich substituierten Thioharnstoffen in 8-Position des Ergolins gelingt durch die Reaktion von D-6-Methyl-8-isothiocyantomethyl-ergolin-I-derivaten mit Aminen (BRD-Offenlegungsschrift 20 35 008, Int. Cl.: C 07 d, 43/20) oder durch die Umsetzung von 9,10-Dihydrolysergamin mit Alkyl- oder Arylisothiocyانات (L. BERNARDI, B. CAMERINO u.a., 94, 936 (1964)).

Ergolinthioharnstoffe der allgemeinen Formel III sind jedoch bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, durch partialsynthetische Abwandlung von Ergolinderivaten eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. die Erschließung neuer Indikationen zu erreichen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

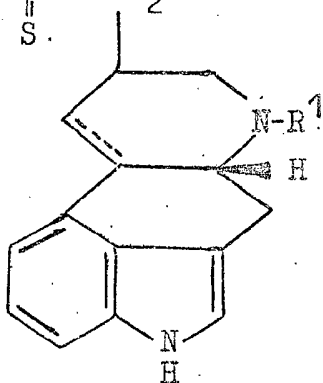
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Ergolinthioharnstoffe der allgemeinen Formel III zu synthetisieren. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Polymethylenisothiocyانات der allgemeinen Formel II

230397 3 3

zu Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt.

In den Formeln stehen R für $\text{N}=\text{C}=\text{S}$

oder $\text{NH}-\overset{\overset{\text{S}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2$, R^1 für Alkyl



(Kettenlänge C_1-C_4) und X für Polymethylen (Kettenlänge C_2-C_6). Die Umsetzung erfolgt in wasserfreier organischer Lösung. Als Lösungsmittel sind beispielsweise polare protische Lösungsmittel wie Ethanol zu verwenden. Es wird unter Erwärmen, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen gearbeitet. Setzt man die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln I und II im Molverhältnis 2:1 ein, werden Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa hergestellt, dagegen werden bei Verwendung mindestens äquimolarer Mengen, vorzugsweise aber eines Überschusses an Polymethylenisothiocyanaten Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb erhalten. Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgt nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Gradientenelution.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind neu und besitzen Antiparkinson-Wirkung.

230397 3 4

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert:

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

500 mg (1,96 mMol) 9,10-Dihydrolysergamin werden in 20 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 196 mg (0,98 mMol) Hexamethylendiisothiocyanat versetzt. Zwanzig Minuten wird am Rückfluß gekocht und anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, dem steigende Mengen Methanol zugefügt werden, liefert 208 mg 1,6-Bis- $\langle 3-[(D-6\text{-methyl-ergolin-I-8-yl})\text{-methyl}]\text{-thioureido} \rangle$ -hexan.

$[\alpha]_D^{25} = -83,2^\circ$ (c=0,12, Pyridin); IR (KBr, cm^{-1}): 1350, 1443, 1550; MS (m/z): 297, 255, 237, 225, 223, 197, 167, 154, 144.

Auf analoge Weise werden beispielsweise folgende Ergolinthioharnstoffe erhalten (Beispiele 2 und 3):

1,2-Bis- $\langle 3-[(D-6\text{-methyl-ergolin-I-8-yl})\text{-methyl}]\text{-thioureido} \rangle$ -ethan

$[\alpha]_D^{24} = -91,1^\circ$ (c=0,12, Pyridin); IR (KBr, cm^{-1}): 1332, 1435, 1550; MS (m/z): 340, 297, 237, 225, 223, 197, 167, 154, 144, 127.

1,5-Bis- $\langle 3-[(D-6\text{-methyl-ergolin-I-8-yl})\text{-methyl}]\text{-thioureido} \rangle$ -pentan

$[\alpha]_D^{25} = -83,0^\circ$ (c=0,18, Pyridin); IR (KBr, cm^{-1}): 1342, 1442, 1547; MS (m/z): 297, 255, 237, 225, 223, 197, 167, 154, 144.

Beispiel 4:

500 mg (1,96 mMol) 9,10-Dihydrolysergamin werden in 20 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 930 mg (5 mMol) Penta-methylendiisothiocyanat versetzt. 10 Minuten wird am Rück-

fluß gekocht und anschließend im Vakuum zur Trockne eingengt. In analoger Weise wie bei Beispiel 1 liefert Gradientenelution an Kieselgel 520 mg D-6-Methyl-8-(isothiocyanatopentamethylenaminothiocarbonylaminomethyl)-ergolin-I. $[\alpha]_D^{23} = -77,0^\circ$ (c=0,15, Pyridin); IR (KBr, cm^{-1}): 1350, 1445, 1550, 2100, 2180; MS (m/z): 297, 265, 237, 223, 197, 186, 167, 154, 144.

Auf analoge Weise wird beispielsweise folgender Ergolinthioharnstoff erhalten (Beispiel 5):

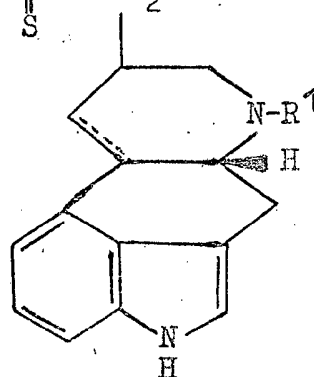
D-6-Methyl-8-(isothiocyanatohexamethylenaminothiocarbonylaminomethyl)-ergolin-I.

$[\alpha]_D^{23} = -70,0^\circ$ (c=0,20, Pyridin); IR (KBr, cm^{-1}): 1348, 1442, 1550, 2100, 2180; MS (m/z): 297, 237, 223, 200, 197, 167, 154, 144, 142.

230397 3

Erfindungsanspruch

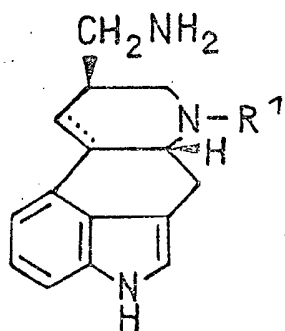
1. Verfahren zur Herstellung von Ergolinthioharnstoffen der allgemeinen Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Polymethylenisothiocyanaten der allgemeinen Formel II unter Erwärmen in wasserfreier organischer Lösung zu Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden, wobei in den Formeln R für $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ oder $\text{NH}-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{CH}_2$,



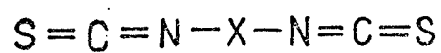
R^1 für Alkyl (Kettenlänge C_1-C_4) und X für Polymethylen (Kettenlänge C_2-C_6) stehen.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß durch Einsatz der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln I und II im Molverhältnis 2:1 Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa hergestellt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß durch Einsatz äquimolarer Mengen oder eines Überschusses an Polymethylenisothiocyanaten Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb hergestellt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß unter Rückflußbedingungen gearbeitet wird.

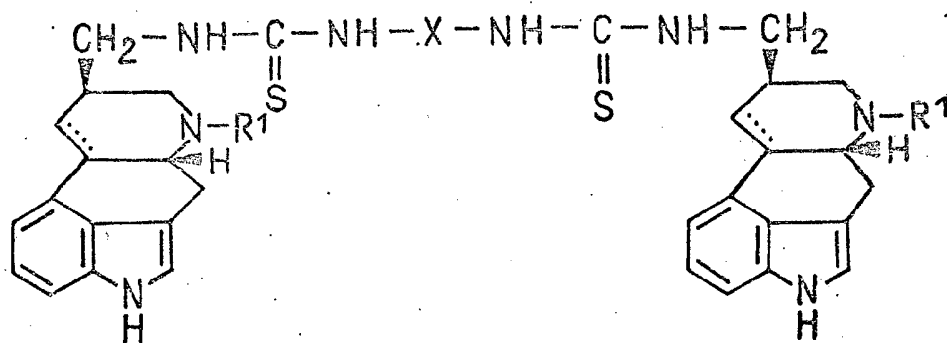
230397 3 8



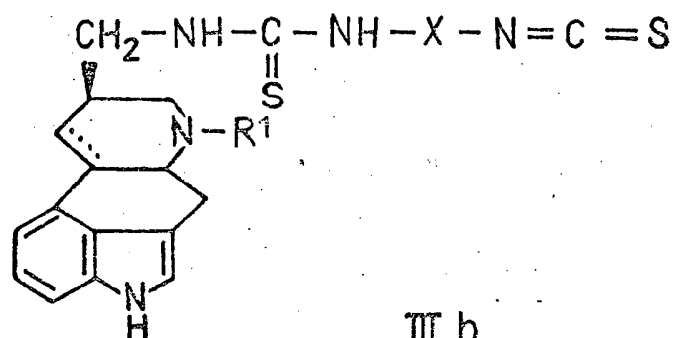
I



II



III a



III b

230397 3 4

