

221757 - 1-

Berlin, den 30.10.1980

AP C 07 D/221 754

57 472 / 12

Verfahren zur Herstellung von neuen (Ergolin-yl)-N'.N'-
diäthylharnstoffderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer (Ergolin-yl)-N'.N'-diäthylharnstoffderivaten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung des Parkinsonismus.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als Verbindung mit dopaminergem Wirkungsgrad ist Lisuridhydrogenmaleat bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung von (Ergolin-yl)-N'.N'-diäthylharnstoffderivaten mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere verbesserten dopaminergen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue (Ergolin-yl)-N'.N'-diäthylharnstoffderivaten mit verbesserter pharmakologischer Wirksamkeit, insbesondere dopaminergem Wirkungsgrad

221757

-2-

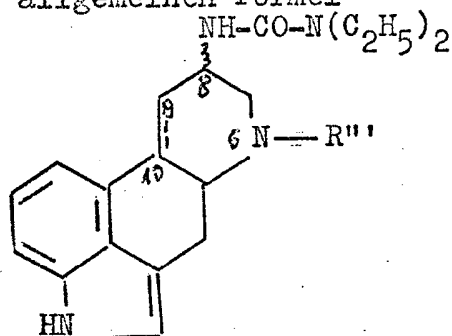
30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

aufzufinden, die als Arzneimittel zur Laktationshemmung und zur Behandlung des Parkinsonismus geeignet sind und Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß werden (Ergolin-yl)-N'.N'-diäthylharnstoff-derivate der allgemeinen Formel



und deren Salze herstellt, worin

R'' einen Alkylrest mit 2 bis 6 C-Atomen und $-(CH_2)_n-CH-CH_2$, $-(CH_2)_n-C\equiv CH$, $-(CH_2)_n-COOR'$,

$-(CH_2)_n-CN$ und $-(CH_2)_m-CH$ $\begin{matrix} \swarrow (CH_2)_n \\ \searrow CH_2 \end{matrix}$, wobei

n = 1 und 2, m = 0 und 1 und R' = niederes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen bedeuten,

9 10 eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung be-

deuten und der 8-ständige Harnstoffrest α - oder β -ständig sein kann.

221757

-3-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Die Alkylreste mit bis zu 6 C-Atomen sind solche, die sich von den aliphatischen Kohlenwasserstoffen ableiten, wie z. B. Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl usw. Alkylreste, soweit sie am N⁶-Atom stehen, können aber auch durch Säurefunktionen, wie R'-Oxycarbonyl oder Carbonitril, wobei R' niederes Alkyl bedeutet, substituiert sein.

Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Säureadditionssalze und leiten sich von physiologisch unbedenklichen Säuren ab. Solche physiologisch unbedenklichen Säuren sind anorganische Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, salpetrige Säure oder phosphorige Säure, oder organische Säuren, wie beispielsweise aliphatische Mono- oder Dicarbonsäuren, phenylsubstituierte Alkancarbonsäuren, Hydroxyalkancarbonsäuren oder Alkandicarbonsäuren, aromatische Säuren oder aliphatische oder aromatische Sulfonsäuren. Physiologisch unbedenkliche Salze dieser Säuren sind daher z. B. das Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Nitrat, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Jodid, Fluorid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Formiat, Isobutytrat, Caproat, Heptanoat, Propidat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, Mandelat, Butin-1.4-dioat, Hexin-1.6-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Dinitrobenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Terephthalat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat, Chlorbenzolsulfonat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat,

221757

-4-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Phenylbutyrat, Citrat, Lactat, β -Hydroxybutyrat, Glycollat, Malat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat oder Naphthalin-2-sulfonat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine ausgeprägte dopaminerge Wirksamkeit und sind überraschenderweise dem bekannten Lisurid-hydrogenmaleat in ihrer Wirkung überlegen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wurden durch Bestimmung der Prolaktinkonzentration im Serum von Kleinnagern nach i.p.-Applikation radioimmunologisch bestimmt und das Verhalten der Versuchstiere analysiert. Nach den Untersuchungen von Andén et al. kann das Auftreten von stereotypen Bewegungsabläufen bei Maus und Ratte wie Kauen, Nagen und Lecken, auch nach Depletion der Monoaminspeicher mit Reserpin (5 mg/kg i.p. 24 Stunden vor Prüfung), zusammen mit der Aufhebung der durch Reserpin hervorgerufenen Immobilität direkt als Zeichen der Dopaminrezeptor-stimulierenden Wirkung gewertet werden (Andén, N.-E., Strömbom, U. und Svensson, T.H.: Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity, Psychopharmacologia 29: 289, 1973).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit beispielsweise zur Laktationshemmung und zur Behandlung des Parkinsonismus.

Pharmakologisch besonders wertvoll sind die folgenden, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen:

221757

-5-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff
und dessen Hydrogenmaleat;

3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff und dessen Tartrat;

3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff und dessen Tartrat;

3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff und dessen Hydrogenmaleat;

3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff und dessen Methansulfonat;

3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharn-
stoff und dessen Hydrogenmaleat;

3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff und dessen Tartrat;

3-(6-Äthyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und dessen
Phosphat;

3-(6-Äthyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und dessen
Phosphat;

3-(6-n-Propyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Tartrat;

221757

-6-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-(6-n-Propyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Phosphat;

3-(6-Isopropyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Hydrogenmaleat;

3-(6-Isopropyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Phosphat;

3-(6-n-Butyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Phosphat;

3-(6-n-Butyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und
dessen Phosphat;

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 α -ergolinyl)-1.1-
diäthylharnstoff;

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 β -ergolinyl)-1.1-
diäthylharnstoff;

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 α -ergolinyl)-1.1-di-
äthylharnstoff;

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 β -ergolinyl)-1.1-di-
äthylharnstoff;

3-(9.10-Didehydro-8-(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-propion-
säureäthylester;

3-(9.10-Didehydro-8 β -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-propion-
säureäthylester;

221757

-7-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-(8 α -(3.3-Diäthylureido)-6-ergolin)-propionsäure-
äthylester;

3-(8 β -(3.3-Diäthylureido)-6-ergolin)-propionsäure-
äthylester;

3-(9.10-Didehydro-8 α -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-
propionitril;

3-(9.10-Didehydro-8 β -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-
propionitril;

3-(6-Cyclopropyl)-9.10-didehydro-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff;

3-(6-Cyclopropyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-1.1-di-
äthylharnstoff;

3-(6-Cyclopropyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff;

3-(6-Cyclopropyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diäthylharnstoff;

3-(6-Cyclobutyl-9.10-didehydro-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff;

3-(6-Cyclobutyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff;

3-((6-Cyclopropyl-methyl)-9.10-didehydro-8 α -ergolinyl)-
1.1-diäthylharnstoff;

221757

-8-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-((6-Cyclopropyl-methyl)-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-
1.1-dimethylharnstoff;

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff ein für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise N⁶-alkylierte Lysergsäuremethylester mit Hydrazin zum Hydrazid umsetzt, mit salpetriger Säure in das Azid überführt, durch Erhitzen das Isocyanat bildet, anschließend mit Diäthylamin zur Reaktion bringt und gegebenenfalls die 9.10-Doppelbindung hydriert und gewünschtenfalls die so erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden in der ersten Stufe die N-alkylierten Lysergsäuremethylester mit wasserfreiem Hydrazin zu den entsprechenden Hydraziden

221757 -9-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

umgesetzt, wobei jedoch eine Auftrennung der Isomeren unterbleibt.

In der zweiten Stufe wird das so erhaltene Hydrazid mit salpetriger Säure in das Säureazid überführt und das wäßrige Reaktionsgemisch mit einem Puffer wie Natriumhydrocarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumacetat, Kaliumborat oder Ammoniak versetzt und mit Toluol extrahiert.

In der dritten Stufe wird die Toluolphase auf Temperaturen oberhalb Raumtemperatur, vorzugsweise 70 °C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, erwärmt, wobei sich das entsprechende Isocyanat bildet.

In der vierten Reaktionsstufe wird das so gebildete Isocyanat mit Diäthylamin bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, wobei ein isomeres Gemisch von N'.N'-Diäthylharnstoffderivaten entsteht, die zweckmäßigerweise chromatographisch getrennt werden.

Will man gegebenenfalls zu in 9.10-Stellung gesättigten Verbindungen gelangen, werden die zuvor erhaltenen Verfahrensprodukte in an sich bekannter Weise hydriert. Geeignete Methoden sind Hydrierungen mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle oder anderen geeigneten Trägern wie Kalk, in Gegenwart von Platin z. B. in Form von Platinmohr oder in Gegenwart von Nickel wie z. B. in Form von Raney-Nickel. Anschließend wird chromatographisch gereinigt bzw. in die Isomeren aufgetrennt.

221757

-10-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Die so erhaltenen Verbindungen werden entweder als freie Basen oder in Form ihrer Säureadditionssalze, die gewünschtenfalls durch Umsetzung mit einer physiologisch verträglichen Säure, wie z. B. Weinsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure, erhalten werden, durch Umkristallisation und/oder Chromatographie gereinigt.

Zur Bildung von Salzen wird die erhaltene Verbindung in wenig Methanol gelöst und mit einer konzentrierten Lösung der gewünschten organischen Säure in Methanol bei Raumtemperatur versetzt.

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren können soweit sie nicht bekannt sind, in Analogie zu bekannten Methoden hergestellt werden (T. Fehr et al., Helv. Chim. Acta 53 (1970) 2197 bzw. J. Krepelka et al., Coll. Czech. Chem. Commun. 42 (1977) 1209).

Die nicht bekannten Ausgangsstoffe können z. B. nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift hergestellt werden:

Man löst 1 mMol 6-Nor-lysergsäuremethylester in 10 ml Dimethylformamid, Nitromethan oder Acetonitril, gibt 420 mg wasserfreies Kaliumcarbonat (3 mMol) und 1,6 mMol des Alkylierungsmittels, z. B. als Halogenid R''Hal, zu und erwärmt 1 bis 8 Stunden lang auf Temperaturen bis zu 50 °C. Dann destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab, verteilt den Rückstand zwischen Chloroform und Wasser und schüttelt die Wasserphase mehrmals mit Chloroform aus. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt stellt

221757

-11-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

meist ein öliges Gemisch der 8 Isomeren dar, das für die folgende Reaktion genügend rein ist. Durch Filtration über Kieselgel werden dunkle Anteile entfernt.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Die IR-Spektren wurden in KBr, die UV-Spektren in Methanol als Lösungsmittel und die NMR-Spektren, soweit nicht anders angegeben, in CDCl_3 gemessen.

Beispiel 1

Man löst 2,9 g 6-Nor-6-äthyl-(iso)-lysergsäuremethylester in 100 ml wasserfreiem Hydrazin und erwärmt eine Stunde auf 50 °C. Dann kühlt man ab, verdünnt mit 300 ml Chloroform und schüttelt mit einer gesättigten Kochsalzlösung aus. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 3,1 g isomeres 6-Nor-6-äthyl-(iso)-lysergsäurehydrazid, das ohne Aufarbeitung in 50 ml 0,2 n Salzsäure gelöst, unter Eiskühlung mit 10 ml 1 n Natriumnitritlösung und 55 ml 0,2 n Salzsäure versetzt wird. Nach etwa 5 Minuten verteilt man die Mischung zwischen Toluol und Natriumbicarbonatlösung, schüttelt die wäßrige Phase mit weiterem Toluol aus und trocknet mit Natriumsulfat. Dann wird die Toluolphase 15 Minuten auf 80 °C erwärmt und mit 10 ml destilliertem Diethylamin bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Nach Eindampfen verbleiben 3,8 g des isomeren

221757

-12-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthyl-harnstoffs.

Zur Trennung des Isomerengemisches wird an Kieselgel mit einem Gradienten von Methanol und Chloroform chromatographiert und man erhält 1,2 g schneller laufende Komponente, die die 8 α -konfigurierte Verbindung 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethyl-harnstoff

IR: 3250, 1638, 1505 cm^{-1} ist.

UV: λ_{max} = 219 (15 700), 225 (15700), 241 (14 800),
310 (6 150)

NMR: δ = 1,11 (t, J=7 Hz, 9H), 6,51 (m, 1H), 6,88 (m, 1H),
8,52 (s, 1H).

Dieses wird in wenig Methanol gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 0,6 g Maleinsäure in Methanol bei Raumtemperatur versetzt. Man isoliert 1,4 g kristallines 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-hydrogenmaleat.

Die bei der Chromatographie langsamer laufende Komponente (1,1 g Rohprodukt als 8 β -konfigurierte Verbindung 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff

IR: 3240, 1625, 1510 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 241 (14 200), 310 (6 150)

NMR: δ = 6,30 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 8,36 (s, 1H) wird

ebenfalls in wenig Methanol gelöst, mit einer konzentrierten Lösung von 0,6 Maleinsäure versetzt und kristallisiert. Man

221757

-13-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

erhält 1,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-hydrogenmaleat.

Beispiel 2

Aus 3,1 g 6-Nor-6-n-propyl-(iso)-lysergsäuremethylester erhält man bei einstündigem Stehen bei Raumtemperatur in 100 ml wasserfreiem Hydrazinhydrat nach einer Stunde und einer Aufarbeitung wie im Beispiel 1 beschrieben 3,2 g isomeres 6-Nor-6-n-propyl-(iso)-lysergsäure-hydrazid, das wie im Versuch 1 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet wird, wobei man 3,2 g des isomeren 3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoffs erhält.

Dieses Isomerengemisch wird an Kieselgel mit Methanol und Chloroform chromatographiert, wobei wieder die schneller laufenden Anteile die 8 α -Verbindung 3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff

IR: 3420, 1630, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 216 (17 900), 240 (16 900), 310 (7 140)

NMR: δ = 6,54 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,97 (s, 1H)

enthalten. Diese wird in wenig Methanol gelöst, mit einer Lösung von 0,5 g L-Weinsäure versetzt und bei 0 °C kristallisiert. Man erhält 1,2 g 3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-tartrat.

Der langsamer laufende Anteil, der 3-(9.10)-Didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diäthylharnstoff darstellt, wird ebenfalls mit 0,5 g L-Weinsäure in das 3-(9.10-Dide-

221757

-14-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

hydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-tartrat überführt.

IR: 1614, 1525 cm⁻¹

NMR: (d-MeOH) δ = 4,02 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,40 (m, 1H)
7,03 (m, 1H).

Beispiel 3

In gleicher Weise, wie im Beispiel 1 beschrieben, erhält man aus 310 mg 6-Nor-6-isopropyl-(iso)-lysergsäuremethylester das gewünschte isomere 6-Nor-6-iso-propyl-(iso)-lysergsäurehydrazid in 290 mg Ausbeute, das wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet wird, wobei man 1/10 der in Beispiel 1 angegebenen Reagentien verwendet. Das Rohprodukt von 335 mg 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff wird durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt. Der schneller laufende Anteil (98 mg) wird mit 50 mg Maleinsäure als 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-hydrogenmaleat kristallisiert.

Die langsamer laufende Substanz, die 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff darstellt, wird mit Methansulfonsäure als 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1.1-harnstoff-methansulfonat kristallisiert.

Beispiel 4

Man setzt 324 mg 6-Nor-6-n-butyl-(iso)-lysergsäuremethylester

221757

-15-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

ester, wie im Beispiel 3 beschrieben, zum Isomerengemisch der Hydrazide um und erhält eine Rohausbeute von 330 mg 6-Nor-6-n-butyl-(iso)-lysergsäurehydrazid, das - wie im Beispiel 3 beschrieben - in das Gemisch der 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoffe überführt und chromatographisch getrennt wird. Mit 50 mg Maleinsäure erhält man aus der schneller laufenden Komponente die 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff

IR: 3250, 1650, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 241 (17 100), 310 (7 130)

NMR: δ = 1,08 (t, J = 7Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7Hz, 3H),
6,58 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,28 (s, 1H) darstellt,

103 mg 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-hydrogenmaleat.

Die langsamer laufende Komponente der Chromatographie, die 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff

IR: 3270, 1660, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 219 (21 300), 225 (21200), 241 (19 500),
310 (8 390)

NMR: δ = 6,36 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,20 (s, 1H)

darstellt, liefert mit Weinsäure in Methanol 120 mg

3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff-tartrat.

221757

-16-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Beispiel 5

Man löst 1,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff in 20 ml Methanol, gibt 100 mg Palladium/Kohle zu und hydriert bei Raumtemperatur und Normaldruck, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Man filtriert den Katalysator ab, engt ein und gibt bis zur deutlich sauren Reaktion 2 n Phosphorsäure zu. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 0,9 g 3-(6-Äthyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoffphosphat.

IR: 1620 cm⁻¹UV: $\lambda_{\max}$ = 225 (27 000), 285 (6 200)Beispiel 6

1,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-äthyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff werden in 30 ml Methanol gelöst, mit etwa 1 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 35 atü hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und erhält nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Gradienten von Chloroform und Methanol 0,5 g 3-(6-Äthyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff, der mit Phosphorsäure in das kristalline Salz überführt wird. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 0,4 g 3-(Äthyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoffphosphat.

IR: 1620 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\max}$ = 223 (28 000), 281 (6 100),
292 (5 450)

221757

-17-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Beispiel 7

Wie im Beispiel 5 beschrieben, wird 1,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff in Dioxan hydriert und aufgearbeitet, wobei man 0,8 g 3-(6-n-Propyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-tartrat isoliert.

IR: 1620 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 225 (27 000), 285 (6 200)

Beispiel 8

Wie im Beispiel 6 beschreiben, werden 2,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff hydriert und aufgearbeitet und als Salz der Phosphorsäure isoliert. Man erhält 0,8 g 3-(6-n-Propyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-phosphat. Mit Weinsäure erhält man das entsprechende Tartrat 3-(6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff-tartrat.

IR: 1620 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 223 (28 900), 281 (6 400), 292 (5 390)

NMR: (d-Py): δ = 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7Hz, 6H), 5,41 (m, 1H), 11,55 (s, 1H).

Beispiel 9

Man hydriert, wie im Beispiel 5 beschrieben, 1,0 g 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff und erhält mit Maleinsäure 3-(6-Isopropyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-hydrogenmaleat in einer Ausbeute von 0,8 g.

221757

-18-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Beispiel 10

Die Hydrierung von 1,5 g 3-(9.10-Didehydro-6-isopropyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff, wie in Beispiel 6 beschrieben, liefert nach Chromatographie 3-(6-Isopropyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff und man erhält nach Kristallisation mit Phosphorsäure 0,5 g 3-(6-Isopropyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-phosphat.

Beispiel 11

0,5 g 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff werden, wie in Beispiel 5 beschrieben, hydriert und kristallisiert. Ausbeute 0,5 g 3-(6-n-Butyl-8 β -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-phosphat.

IR: 1625 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 225 (26 500), 286 (6 100)

Beispiel 12

Wie im Beispiel 6 beschrieben, werden 1,5 g 3-(9.10-Didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolin)-1.1-diäthylharnstoff hydriert und kristallisiert, wobei 0,6 g 3-(n-Butyl-8 α -ergolin-I-yl)-1.1-diäthylharnstoff-phosphat erhalten werden.

IR: 1620 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 223 (28 000), 280 (6 200), 292 (5.400)

221757

-19-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Beispiel 13

Die Verbindungen werden nach der folgenden allgemeinen Vorschrift hergestellt:

Man löst 10 mMol des als Ausgangsmaterial verwendeten N⁶-Alkyl-lysergsäuremethylesters (Isomerengemisch) in 100 ml wasserfreiem Hydrazin und erwärmt 16 Stunden auf 50 °C. Dann kühlt man ab, verdünnt mit 300 ml Chloroform und schüttelt mit einer gesättigten Kochsalzlösung aus. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Hydrazid ist ein Isomerengemisch und wird ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Man löst 1 g Hydrazid in 10 ml Tetrahydrofuran, versetzt unter Eiskühlung mit 12 ml 1n Salzsäure und gibt nach 10 min Rühren 3,6 ml 1n Natriumnitritlösung und 7,2 ml 1n Salzsäure zu und rührt weitere 10 min im Eisbad. Man überschichtet mit 100 ml Toluol, tropft unter starkem Rühren 50 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung zu und trennt die organische Phase ab. Die Wasserphase wird zweimal mit 50 ml Toluol ausgeschüttelt, alle organischen Phasen getrocknet, vereinigt und unter Argon 15 min in einem Bad von 100 °C erhitzt. Danach kühlt man die Lösung auf Raumtemperatur ab, versetzt mit 3 ml Diäthylamin und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Eindampfen werden die isomeren 3-(9.10-Didehydro-6-alkyl-8-ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoffe erhalten. Zur Trennung des Isomerengemisches wird an Kieselgel mit einem Gradienten von Methanol und Tetrachlormethan chromatographiert, die schneller laufende Komponente ist die

221757

-20-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

8 α - und die langsamer laufende die 8 β -Verbindung.

Im einzelnen werden hergestellt:

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff, Ausbeute: 52 % d.Th.

IR: 3300, 1630, 1505 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 216 (17 000), 241 (15 100), 310 (6 900)

NMR: δ = (6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,20 (s, 1H) und

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff, Ausbeute: 15 % d. Th.

IR: 3300, 1625, 1505 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 241 (16 500), 310 (6 500)

NMR: δ = 6,43 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

aus

9,10-Didehydro-6-(2-propen-1-yl)-ergolin-8-carbonsäuremethylester.

IR: 3405, 1730 cm⁻¹

NMR: δ = 3,78 (s, 3H) bzw. 3,85 (s, 3H), 6,61 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

3-(9.10-Didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff, Ausbeute: 48 %

IR: 3250, 1638, 1505 cm⁻¹

UV: $\lambda_{\max}$ = 240 (14 000), 310 (5 900)

221757

-21-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

NMR: δ = 6,50 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,10 (s, 1H) und

d-(9.10-Didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 β -ergolinyl)-1,1-diäthylharnstoff, Ausbeute 15 %

IR: 3250, 1650, 1510 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 219 (21 000), 225 (20 800), 241 (18 800),
310 (8 100)

aus

9.10-Didehydro-6-(2-propin-1-yl)ergolin-8-carbonsäure-methylester

IR: 3410, 1725 cm^{-1}

NMR: δ = 3,73 (s, 3H) bzw. 3,81 (s, 3H), 6,57 (m, 1H),
6,90 (m, 1H), 7,98 (m, 1H);

3-(9.10-Didehydro-8 α -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-propion-säureäthylester, Ausbeute: 36 %

IR: 3290, 1655, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 240 (18 000), 310 (7 500) und

3-(9.10-Didehydro-8 β -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-propionsäureäthylester, Ausbeute: 15 %

IR: 3270, 1650, 1510 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 241 (16 900), 310 (6 000)

aus

3-(9.10-Didehydro-8-methoxycarbonyl-6-ergolin)-propion-säureäthylester

221757

-22-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

IR: 3405, 1730 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 222 (20 600), 309 (6 700)

NMR: δ = 1,33 (t, J = 7Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), bzw.
3,82 (s, 3H), 6,57 (m, 1H), 6,92 (m, 1H),
7,97 (s, 1H);

3-(8 α -(3,3-Diäthylureido)-6-ergolin)-propionsäureäthyl-
ester, Ausbeute: 45 %

IR: 1625 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 225 (26 500), 281 (5 500), 290 (5 200)

NMR: δ = 6,92 (m, 1H), 8,30 (s, 1H);

und

3-(8 β -(3,3-Diäthylureido)-6-ergolin)-propionsäureäthyl-
ester, Ausbeute: 72 %

IR: 3300, 1630 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 224 (25 000), 285 (5 800);

3-(9.10-Didehydro-8 α -(3,3-diäthylureido)-6-ergolin)-
propionitril, Ausbeute: 43 %

IR: 3420, 2245, 1630, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 220 (21 000), 307 (7 100)

NMR: δ = 6,54 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,10 (s, 1H)

und

221757

-23-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

3-(9.10-Didehydro-8 β -(3.3-diäthylureido)-6-ergolin)-
propionitril, Ausbeute: 19 %

IR: 3400, 2250, 1640, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 223 (20 100), 310 (7 000)

aus

6-(2-Cyanäthyl)-9.10-didehydro-ergolin-8-carbonsäure-
methylester

IR: 3410, 2250, 1730 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 223 (22 000), 307 (7 350)

NMR: δ = 3,72 (s, 3H) bzw. 3,80 (s, 3H), 6,51 (m, 1H),
6,87 (m, 1H), 7,95 (s, 1H);

3-(6-Cyclopropyl-9.10-didehydro-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff, Ausbeute: 35 %

IR: 3250, 1635, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 218 (18 300), 241 (16 900), 310 (6 500)

und

3-(6-Cyclopropyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff, Ausbeute: 18 %

IR: 3250, 1630, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 242 (17 000), 310 (6 300)

aus

221757

-24-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

6-Cyclopropyl-9.10-didehydro-ergolin-8-carbonsäuremethyl-
ester

IR: 3400, 1735 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 225 (20 500), 230 (19 100), 310 (7 900)

NMR: δ = 3,79 (s, 3H), 6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,10
(s, 1H);

3-(6-Cyclopropyl)-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff

Ausbeute: 40 %

IR: 3350, 1620 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 224 (26 000), 281 (6 200), 292 (5 200)

und

3-(6-Cyclopropyl-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthylharnstoff

Ausbeute: 68 %

IR: 3300, 1615 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 225 (27 000), 283 (5 800), 295 (5 100);

3-(6-Cyclobutyl-9.10-didehydro-8 α -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff, Ausbeute: 39 %

IR: 3350, 1640, 1505 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 219 (19 400), 241 (17 000), 310 (7 050)

und

3-(6-Cyclobutyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-1.1-diäthyl-
harnstoff, Ausbeute: 13 %

IR: 3250, 1640, 1510 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 241 (14 300), 310 (6 150)

aus

221757

-25-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

6-^Ccyclobutyl-9,10-didehydro-ergolin-8-carbonsäure-methylester

IR: 3300, 1740

UV: $\lambda_{\max}$ = 227 (21 000), 240 (17 300), 310 (6 900)

NMR: δ = 3,70 (s, 3H) bzw. 3,78 (s, 3H), 6,57 (m, 1H),
6,87 (m, 1H), 8,05 (s, 1H);

3-((6-^Ccyclopropyl-methyl)-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)-
1,1-diäthylharnstoff, Ausbeute: 40 %

IR: 3220, 1630, 1505 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\max}$ = 216 (17 800), 240 (16 900), 310 (7 040) und

3-((6-^Ccyclopropyl)-methyl)-9,10-didehydro-8 β -ergolinyl)-
1,1-diäthylharnstoff

IR: 3280, 1630, 1505 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\max}$ = 219 (21 200), 225 (21 100), 241 (19 500),
310 (8 100)

aus

6-(Cyclopropyl-methyl)-9,10-didehydro-ergolin-8-carbonsäure-methylester

IR: 3270, 1740 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\max}$ = 226 (19 500), 240 (17 100), 310 (7 050).

221757

-26-

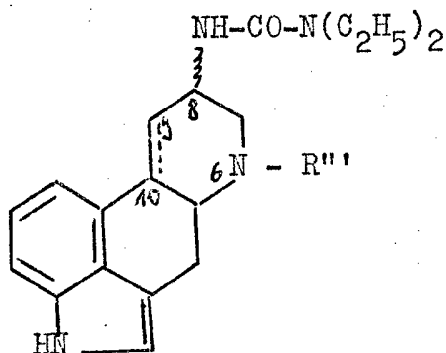
30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von (Ergolin-yl)-N'.N'-di-äthylharnstoffderivaten der allgemeinen Formel



und deren Salzen, worin R'' einen Alkylrest mit 2 bis 6 C-Atomen und

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CH-CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}\equiv\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR'}$,

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$ und $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH} \begin{matrix} \swarrow (\text{CH}_2)_n \\ \searrow \text{CH}_2 \end{matrix}$, wobei

$n = 1$ und 2 , $m = 0$ und 1 und R' = niederes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen bedeuten,

$\begin{matrix} 9 \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} 10 \end{matrix}$ eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung bedeuten und der 8-ständige Harnstoffrest α - oder β -ständig sein kann,

gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise N⁶-alkylierte Lysergsäuremethylester mit Hydrazin zum Hydrazid umsetzt, mit salpetriger Säure in das

221757

-27-

30.10.1980

AP C 07 D/221 757

57 472 / 12

Azid überführt, durch Erhitzen das Isocyanat bildet, anschließend mit Diäthylamin zur Reaktion bringt und gegebenenfalls die 9,10-Doppelbindung hydriert und gewünschtenfalls die so erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.