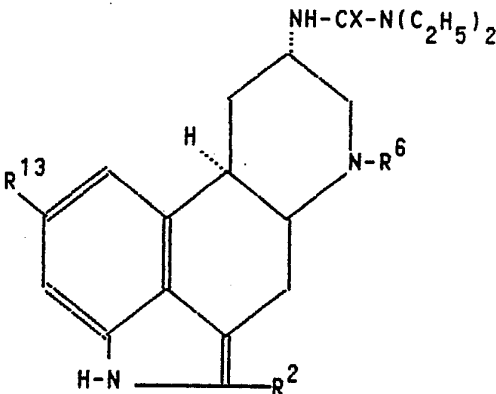


(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 457/12, A61K 31/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/10663 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juli 1991 (25.07.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00039 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Januar 1991 (15.01.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 01 323.5 15. Januar 1990 (15.01.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstraße 170-178, D- 1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SAUER, Gerhard [DE/ DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-1000 Berlin 28 (DE). SCHRÖTER, Bernd [DE/DE]; Winterstr. 6, D-1000 Berlin 51 (DE). BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Hauptstr. 13, D-1000 Berlin 62 (DE). WACHTEL, Helmut [DE/ DE]; Suarezstr. 22, D-1000 Berlin 19 (DE). LÖSCH- MANN, Peter-Andreas [DE/DE]; Württembergallee 8, D-1000 Berlin 19 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: 2,13-DISUBSTITUTED ERGOLINS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN DRUGS (54) Bezeichnung: 2,13-DISUBSTITUIERTE ERGOLINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG IN ARZNEI- MITTELN  (I) (57) Abstract Described are compounds of the formula (I) and their acid addition salts, in which R², R⁶, R¹³ and X have the meaning given in the application, plus a method of preparing the compounds and drugs containing them. (57) Zusammenfassung Es werden Verbindungen der Formel (I) und deren Säureadditionssalze, worin R², R⁶, R¹³ und X die in der Anmeldung genannten Bedeutungen haben, beschrieben sowie das Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

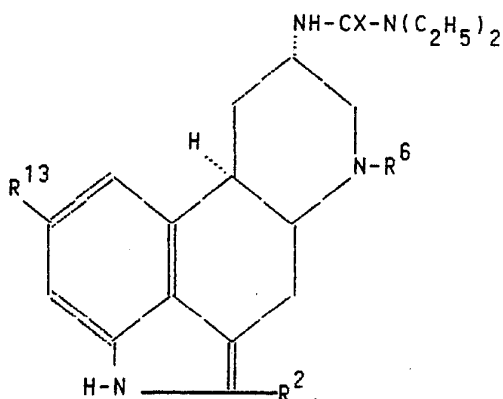
1

2,13-Disubstituierte Ergoline, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft neue 2,13-disubstituierte Ergoline, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln, sowie Zwischenprodukte zur Herstellung derselben.

Aus EP-A-220 129 sind 13-substituierte Ergoline bekannt, die Affinität zu zentralen Dopamin-Rezeptoren aufweisen. Die neuen 2,13-disubstituierten Ergoline zeigen eine höhere Affinität zum Dopamin-Rezeptor bei verbesserter metabolischer Stabilität und somit eine Wirkungssteigerung.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze



I

worin

R^2 Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder $-S-C_{1-4}$ -Alkyl,

R^6 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

R^{13} Chlor, Jod, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, 1,3-Dithiolan-2-yl, $-CO-R^3$ oder $-CR^4R^5OH$ ist und R^3 , R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff oder C_{1-5} -Alkyl bedeuten.

Die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze leiten sich von den bekannten anorganischen und organischen Säuren ab wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure u.a..

Halogen beinhaltet insbesondere Chlor, Brom und Jod.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest zu verstehen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Hexyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-Methylbutyl, Isopentyl u.a..

Bedeutet R^6 oder R^{13} einen Alkenylrest, so kann dieser geradkettig oder verzweigt sein und enthält bevorzugt nur eine Doppelbindung, wobei die Doppelbindung in R^6 nicht benachbart zum Stickstoffatom stehen kann. Als Alkenylreste sind beispielsweise geeignet: Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 1-Butenyl, Methallyl.

Bedeutet R^6 eine Cyclo-alkyl-alkyl-Gruppe, so sind Reste mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopropylethyl und Cyclobutylmethyl bevorzugt.

Bedeutet R^2 , R^6 und R^{13} Alkyl- oder Alkenylreste, so sind solche mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen als bevorzugt zu betrachten.

Die Verbindungen der Formel I können als E- oder Z-Isomere oder, falls ein chirales Zentrum im Rest R^2 oder R^{13} vorhanden ist, als Diastereomere und als Gemische derselben auftreten. Die Isomeren und Isomerengemische sind von der vorliegenden Erfindung auch umfaßt.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze sind auf Grund ihrer Affinität zu zentralen Dopaminrezeptoren als Arzneimittel verwendbar. Je nach Art der Substituenten in 2-, 13- und 6-Stellung sind sie Dopaminagonistisch, -antagonistisch oder -partialagonistisch wirksam und eignen sich beispielsweise zur Behandlung des Morbus Parkinson, der Hyperprolaktinämie, der positiven oder negativen Symptomatik bei Schizophrenie oder der Emesis.

Die dopaminagonistische Wirkung wird beispielsweise mit Hilfe der von Horowski beschriebenen Methode der automatischen Registrierung von Stereotypen an Ratten bestimmt (Arzneim. Forsch. 12, 2281-2286, 1978): Unmittelbar nach intraperitonealer Prüfsubstanz- bzw. Vehikelverabreichung werden männliche Wistar-Ratten (90-120 g) einzeln in Zwangskäfige aus Acrylglas gesetzt. Über ein vor dem Kopf der Tiere angebrachtes elektrodynamisches Aufnahmesystem wird die Zahl der Kontakte an einem stählernen Becher mit einem zentralen Metallstab als Folge der stereotypen Kau-, Leck- und Nagebewegungen während 60 Minuten registriert. Die Mittelwerte $\pm$ S.E.M. der Anzahl der Kontakte während 60 Minuten für die verschiedenen Behandlungsgruppen, die mit jeweils 12 Tieren besetzt sind, werden berechnet und die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Prüfsubstanzdosen im Vergleich zur Vehikelbehandelten Kontrollgruppe mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse in Verbindung mit dem Dunnett-Test ermittelt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 dargestellt.

T A B E L L E 1

Auslösung von Stereotypien bei Ratten während 60 Minuten nach intraperitonealer Behandlung mit Vehikel bzw. verschiedenen Dosen von Ergolinharnstoff-Derivaten
(x: p < 0.05, xx: p < 0.01, Varianzanalyse/Dunnett-Test vs. Kontrolle; n: Anzahl der Tiere)

Stereotypien (Counts pro 60 Minuten) Mittelwert $\pm$ S.E.M.)
Prüfsubstanzdosis (mg/kg)

	n	Kontrolle	0.025	0.1	0.39	1.56	6.25
A	12	624 $\pm$ 101	617 $\pm$ 124	2582 $\pm$ 517	5834 $\pm$ 951xx	7563 $\pm$ 804xx	6948 $\pm$ 1090xx
B	12	928 $\pm$ 120	1373 $\pm$ 448	1896 $\pm$ 270	5060 $\pm$ 607xx	6929 $\pm$ 872xx	4720 $\pm$ 970xx
C	10	944 $\pm$ 84	1176 $\pm$ 183	1482 $\pm$ 170	5674 $\pm$ 662xx	6594 $\pm$ 1128xx	7111 $\pm$ 711xx

A = 1,1-Diethyl-3-(2,13-dimethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff
B = 1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff
C = 8 α -(3,3-Diethylureido)-2-methyl-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd

Da sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere durch dopaminagonistische Wirkung auszeichnen, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung des Morbus Parkinson.

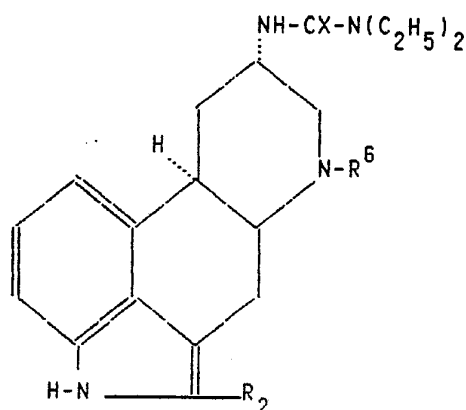
Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in einer Dosis von 0,001 bis 10 mg aktiver Substanz in einen physiologisch verträglichen Träger eingebracht. Die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einer Dosis von 0,00001 bis 0,1 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 mg/kg/Tag analog dem bekannten Mittel Bromocriptin.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man

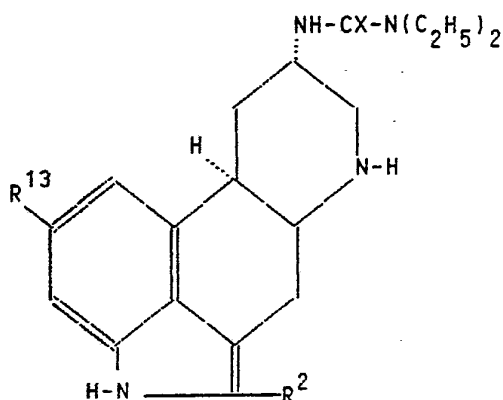
a) Verbindungen der Formel II



II

worin R^2 , R^6 und X die obige Bedeutung haben, in Gegenwart einer Säure mit einem elektrophilen Agens umgesetzt oder

b) Verbindungen der Formel III



III

worin R^2 , R^{13} und X die obige Bedeutung haben, alkyliert oder alkenyliert zu Verbindungen mit R^6 in der obigen Bedeutung und gewünschtenfalls anschließend

a) Verbindungen mit $R^{13} = -CO-R^3$ mit R^3 in obiger Bedeutung reduziert zu Verbindungen mit $R^{13} = -CR^4R^5OH$ und diese gewünschtenfalls dehydratisiert zu Verbindungen mit $R^{13} = C_{2-6}$ -Alkenyl oder reduziert zu Verbindungen mit $R^{13} = C_{1-6}$ -Alkyl oder

b) Verbindungen mit $R^{13} = 1,3$ -Dithiolan-2-yl überführt in Verbindungen mit $R^{13} = -CHO$ oder CH_3 oder

γ) den Harnstoff in den Thioharnstoff überführt oder

δ) die Isomeren trennt oder die Säureadditionssalze bildet.

Die elektrophile Substitution in 13-Stellung nach Verfahren a) wird in Gegenwart einer Säure bei Temperaturen von 0 °C bis 20 °C durchgeführt und ist im allgemeinen nach 1 bis 24 Stunden beendet.

Als Säuren können anorganische Säuren wie Phosphorsäure, Schwefelsäure, organische Säuren wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure - und LewisSäuren wie Aluminiumchlorid, Titanchlorid, Dimethylaluminiumchlorid, Zinntetrachlorid, Borfluorid u.ä. eingesetzt werden, wobei die organische Säure als Lösungsmittel dienen kann oder inerte aprotische Lösungsmittel zugesetzt werden wie chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform., Tetrachlorethan oder Nitrobenzol.

Geeignete Elektrophile sind beispielsweise: Acylchloride wie Acetylchlorid, Propionylchlorid; Halogenierungsmittel wie N-Chlor-Succinimid, N-Jod-Succinimid, Trichlorisocyanursäure; Dimethyl-methylthio-sulfoniumtetrafluorborat; Dichlormethylalkylether; Chlorameisensäurealkylester; Ameisensäurealkylester und Ethandithiol bzw. Dithiolan u.a..

Die Substitution in 6-Stellung nach dem Verfahren b) kann beispielsweise nach A. Cerny et al. Coll. Czech. Chem. Comm. 49, 2828 (1984) oder nach dem in der EP-21206 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden, indem man die 6-H-Verbindung der Formel II mit den entsprechenden R^6 -Halogeniden (Bromiden, Chloriden, Iodiden) umsetzt. Zweckmäßigerweise erfolgt die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol, Dimethylformamid, Acetonitril oder Nitromethan in Gegenwart von Basen wie DBU, Alkalihydroxiden oder -carbonaten.

Verbindungen der Formel I mit R^{13} in der Bedeutung einer $-COR^3$ -Gruppe können nach den üblichen Verfahren zum Alkohol reduziert werden wie beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumtri-tert.-butoxyalanat in einem aprotischen Lösungsmittel wie cyclischen oder acyclischen Ethern beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether. Durch Grignardierung oder Lithium-alkylierung können auch 1-Hydroxy-alkylierte Substituenten R^{13} dargestellt werden. Die Grignardierung kann mit den üblichen Grignard-Reagenzen wie Alkylmagnesium-halogeniden in einem aprotischen Lösungsmittel wie cyclischen und acyclischen Ethern bei Temperaturen von $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgen. Die Umsetzung mit Alkyl-Lithium erfolgt unter analogen Bedingungen.

Die anschließende Dehydratisierung zur Doppelbindung kann in üblicher Weise vorgenommen werden, wie beispielsweise mit Sulfonaten oder Acetaten in polaren Lösungsmitteln wie Ethern in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls unter Erwärmen.

Die Reduktion der Alkohole zu 13-Alkyl-Derivaten kann beispielsweise durch Umsetzung mit NaBH_4 in Essigsäure oder durch Reduktion mit Lithium in Ammoniak erfolgen.

Zur Einführung der 13-CH_3 -Gruppe kann es vorteilhaft sein, vor der Reduktion des $13\text{-CH}_2\text{-OH}$ -Restes diesen mit Säuren wie Pivalinsäure, Essigsäure, Benzoesäure zu verestern und anschließend nach den bekannten Verfahren wie in der Deutschen Patentanmeldung P 4020341.7 beschrieben zu reduzieren.

Bedeutet R^{13} einen Dithiolan-Rest, so kann dieser beispielsweise durch wässrige SiO_2 -Behandlung und nachfolgender Umsetzung mit Sulfurylchlorid in aprotischen Lösungsmitteln wie chlorierten Kohlenwasserstoffen in das 13-Formyl-Derivat überführt werden. Durch Umsetzung mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur in protischen Lösungsmitteln wie Alkoholen kann das 13-Methyl-Derivat dargestellt werden.

Die Überführung der Harnstoffderivate in die Thioharnstoffe kann beispielsweise nach dem in der EP-A-217730 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid und einem Thiolierungsmittel erfolgen.

Die Isomerengemische können nach den üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Diastereomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Verbindungen der Formel I werden entweder als freie Basen oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze isoliert.

Zur Bildung von Salzen wird eine Verbindung der Formel I beispielsweise in wenig Alkohol oder Methylenchlorid gelöst und mit einer konzentrierten Lösung der gewünschten Säure versetzt.

Die Einführung des Substituenten in 6-Stellung kann vor oder nach Substitution in 13-Stellung erfolgen. Die Erfindung umfaßt auch die Verbindungen der Formel IV, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen darstellen. Die Reduzierung des 6-Cyan-Ergolins zur 6-H-Verbindung erfolgt beispielsweise nach A. Cerny et al. Coll. Czech. Chem. Comm. 49, 2828 (1984). Die Umwandlung der Zwischenprodukte in die Wirksubstanz erfolgt nach dem bei der Verfahrensvariante b) beschriebenen Methode.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Beispiel 11,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff

5,31 g 1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (15 mmol) löst man in 150 ml Chloroform und 50 ml Ameisensäureethylester, gibt 2,8 ml Ethandithiol (33 mmol) und 60 ml einer 1 molaren Lösung von Titan-tetrachlorid in Dichlormethan (60 mmol) zu und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Dann versetzt man mit 40 ml Methanol und 300 ml Wasser, macht mit 30 ml 25%iger Ammoniaklösung alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert. Man isoliert 4,14 g Substanz, die aus Essigester kristallisiert, $[\alpha]_D = -4^\circ$ (0,5% in Chloroform).

In analoger Weise werden hergestellt:

Aus 1,1-Diethyl-3-(2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff der 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff in 38 % Ausbeute.

Aus 1,1-Diethyl-3-(2-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff der 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff in 28 % Ausbeute.

Beispiel 28 α -(3,3-Diethylureido)-2,6-dimethyl-ergolin-13-carbaldehyd

3,26 g 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff (7,1 mmol) löst man in 35 ml Chloroform und versetzt mit 5,3 g Kieselgel und 5,7 ml Wasser. Dann tropft man innerhalb von 10 Minuten die Lösung von 1,37 ml Sulfurylchlorid (17 mmol) in 35 ml Chloroform zu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 8,5 g Kaliumcarbonat wird 15 Minuten gerührt, etwas Ethanol und gesättigte Kochsalzlösung

zugegeben und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/ Methanol chromatographiert, Ausbeute 1,45 g. Diese Substanz wird aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert, Ausbeute 1,09 g (40 % der Theorie), $[\alpha]_D = -9^\circ$ (0,5 % in Chloroform).

In analoger Weise werden dargestellt:

Aus 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolin-yl]harnstoff der 8 α -(3,3-Diethylureido)-2-methyl-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd, Ausbeute 51 %.

Aus 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl]harnstoff der 8 α -(3,3-Diethylureido)-2-ethyl-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd in 62 % Ausbeute.

Beispiel 3

2-Brom-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methyl-ergolin-13-carbaldehyd

Man löst 838 mg 3-(2-Brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff (2 mmol) in 100 ml Dichlormethan, gibt 1,2 g wasserfreies Aluminiumchlorid (9 mmol) und 1,8 ml Dichlormethylmethylether (20 mmol) zu und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Man versetzt die Reaktionsmischung mit Eis, nach 15 Minuten mit einer Lösung von 1,5 g Weinsäure in 50 ml Wasser und macht mit 5 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol chromatographiert, man isoliert 406 mg (45 % der Theorie).

In analoger Weise werden dargestellt:

Aus 3-(2-Brom-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff den 2-Brom-8 α -(3,3diethylureido)-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd, Ausbeute 27 %.

Aus 3-(2-Chlor-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff den 2-Chlor-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methyl-ergolin-13-carbaldehyd in 37 % Ausbeute.

Aus 3-(2-Chlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff den 2-Chlor-8 α -(3,3-diethylureido)-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd in 32 % Ausbeute.

Aus 1,1-Diethyl-3-(2-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff den 8 α -(3,3-Diethylureido)-2-methylthio-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd in 42 % Ausbeute.

Beispiel 4

1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-hydroxymethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

370 mg 8 α -(3,3-Diethylureido)-2,6-dimethyl-ergolin-13-carbaldehyd (1 mmol) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid bei Raumtemperatur 1 Stunde reduziert. Die Mischung wird im Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 0,2 ml Wasser, 0,2 ml 15%iger Natronlauge und 0,6 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert. Man isoliert 243 mg Alkohol, der aus Essigester kristallisiert. Ausbeute 166 mg (44 % der Theorie), $[\alpha]_D = + 6^\circ$ (0,5 % in Chloroform).

In analoger Weise werden aus den betreffenden Aldehyden dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(13-hydroxymethyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 73 %.

1,1-Diethyl-3-(2-ethyl-13-hydroxymethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 43 %.

3-(2-Brom-13-hydroxymethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 51 %.

3-(2-Brom-13-hydroxymethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 62 %.

3-(2-Chlor-13-hydroxymethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 42 %.

1,1-Diethyl-3-(13-hydroxymethyl-2-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 34 %.

Beispiel 5

1,1-Diethyl-3-(2,6,13-trimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

458 mg 1,1-Diethyl-3-[13-(1,3-dithiolan-2-yl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (1 mmol) werden in 50 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit mehreren Portionen Raney-Nickel behandelt, bis das Ausgangsmaterial nach DC verschwunden ist. Man filtriert durch Kieselgur, dampft das Lösungsmittel ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol, die isolierte Substanz wird aus Methanol kristallisiert, Ausbeute 117 mg (31 % der Theorie).

Beispiel 6

1,1-Diethyl-3-(2,6,13-trimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

In 10 ml Pyridin löst man 715 mg 1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-hydroxymethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (1,5 mmol) und versetzt mit 2 ml Trimethylacetylchlorid. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur gibt man Eis zu, rührt weitere 30 Minuten, macht mit Ammoniak alkalisch und kühlt die Mischung im Eisbad. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, Ausbeute 785 mg, $[\alpha]_D = -2^\circ$ (0,5 % in Chloroform). Die Mutterlauge wird mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingedampft. Beide Fraktionen werden zusammen in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung in 50 ml kondensierten, wasserfreien Ammoniak eingetropft. Dann versetzt man mit 160 mg Lithium und rührt die blaue Lösung 30 Minuten bei -40°C . Nacheinander gibt man festes Ammoniumchlorid bis zur Entfärbung und 5 ml Wasser zu, dampft den Ammoniak ab und verdünnt mit 80 ml Wasser. Nach 30 Minuten Rühren im Eisbad werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und im Vakuum getrocknet, Ausbeute 643 mg (94 % der Theorie), $[\alpha]_D = +3^\circ$ (0,5 % in Chloroform).

Aus dem betreffenden Alkohol werden analog dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(2,13-dimethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 76 %.

1,1-Diethyl-3-(2-ethyl-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 81 %.

Beispiel 7

3-(13-Acetyl-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

In 70 ml Dichlormethan löst man 2,4 g wasserfreies Aluminiumchlorid und 1,3 ml Acetylchlorid und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Dazu gibt man 708 mg 1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (2 mmol) gelöst in 30 ml Dichlormethan und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Man fügt Eis und nach 15 Minuten Rühren eine Lösung von 2,8 g Weinsäure in 80 ml Wasser zu. Nach weiteren 15 Minuten macht man mit konz. Ammoniak alkalisch, trennt die organische Phase ab und extrahiert die Wasserphase. Alle organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute 454 mg.

In analoger Weise werden dargestellt:

3-(13-Acetyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 61 %.

3-(13-Acetyl-2-ethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 38 %.

3-(13-Acetyl-2-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 58 %.

3-(13-Acetyl-2-brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 67 %.

3-(13-Acetyl-2-brom-6-propyl-8 α -ergolinyll)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 47 %.

3-(13-Acetyl-2-chlor-6-propyl-8 α -ergolinyll)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 71 %.

3-(13-Acetyl-6-methyl-2-methylthio-8 α -ergolinyll)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 44 %, $[\alpha]_D = + 7^\circ$ (0,5 % in Chloroform).

Beispiel 8

1,1-Diethyl-3-[2,6-dimethyl-13-(1-hydroxyethyl)-8 α -ergolinyll]-harnstoff

406 mg 3-(13-Acetyl-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyll)-1,1-diethyl-harnstoff (1 mmol) werden in 50 ml Tetrahydrofuran mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid wie in Beispiel 4 beschrieben reduziert, aufgearbeitet und aus Essigester kristallisiert, Ausbeute 216 mg (53 % der Theorie), $[\alpha]_D = + 12^\circ$ (0,1 % in Pyridin).

Analog werden die folgenden Alkohole dargestellt:

1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxyethyl)-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyll]-harnstoff, Ausbeute 75 %.

1,1-Diethyl-3-[2-ethyl-13-(1-hydroxyethyl)-6-propyl-8 α -ergolinyll]-harnstoff, Ausbeute 57 %.

1,1-Diethyl-3-[2-ethyl-13-(1-hydroxyethyl)-6-methyl-8 α -ergolinyll]-harnstoff, Ausbeute 43 %.

3-[2-Brom-13-(1-hydroxyethyl)-6-methyl-8 α -ergolinyll]-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 51 %.

3-[2-Brom-13-(1-hydroxyethyl)-6-propyl-8 α -ergolinyll]-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 61 %.

3-[2-Chlor-13-(1-hydroxyethyl)-6-propyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 47 %.

1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxyethyl)-6-methyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl]-harnstoff, Ausbeute 63 %.

Beispiel 9

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

280 mg 1,1-Diethyl-3-[2,6-dimethyl-13-(1-hydroxyethyl)-8 α -ergolinyl]-harnstoff (0,7 mmol) werden in 14 ml Essigsäure gelöst und mit 700 mg Natriumborhydrid (Tabletten) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man Eis zu, rührt weitere 15 Minuten und macht mit konz. Ammoniak alkalisch. Die Substanz wird mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert. Die isolierte Substanz wird aus Essigester/Hexan kristallisiert, Ausbeute 176 mg (65 % der Theorie), $[\alpha]_D = + 5^\circ$ (0,5 % in Chloroform).

Analog werden die entsprechenden Alkohole reduziert:

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 73 % der Theorie.

1,1-Diethyl-3-(2,13-diethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 64 % der Theorie.

1,1-Diethyl-3-(2,13-diethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 47 % der Theorie.

3-(2-Brom-13-ethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 28 %.

3-(2-Brom-13-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 23 %.

3-(2-Chlor-13-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 44 %.

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 33 %.

Beispiel 10

3-(2-Brom-6,13-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

Aus 3-(2-Brom-13-hydroxymethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff durch Reduktion wie im Beispiel 9 beschrieben, Ausbeute 43 %.

Analog werden synthetisiert:

3-(2-Brom-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 24 %.

3-(2-Chlor-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 45 %.

1,1-Diethyl-3-(13-methyl-2-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 37 %.

Beispiel 11

1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff

396 mg 3-(13-Acetyl-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff (1 mmol) werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf - 65 °C gekühlt. Es werden 0,8 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methyl-lithium in Ether zugegeben (1,3 mmol), dann läßt man die Lösung auf Raumtemperatur anwärmen und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt auf Eis, macht mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden getrocknet und abgedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute 285 mg (67 % der Theorie).

Analog werden aus den 13-Acetylverbindungen dargestellt:

1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolin-yl]1,1-harnstoff, Ausbeute 54 %.

3-[2-Brom-13-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-propyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylharnstoff, Ausbeute 73 %.

3-[2-Chlor-13-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-propyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylharnstoff, Ausbeute 67 %.

Beispiel 12

1,1-Diethyl-3(2,6-dimethyl-13-isopropenyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

Man löst 208 mg 1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff (0,5 mmol) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, versetzt mit 0,7 ml Triethylamin (5 mmol) und 0,4 ml Methansulfonsäurechlorid (5 mmol) und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Man gibt Eis zur Mischung, macht mit konz. Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Essigester aus. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute 99 mg (50 % der Theorie).

Auf analoge Weise werden dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(13-isopropenyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 34 %.

3-(2-Brom-13-isopropenyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 45 %.

Beispiel 131,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-isopropyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

Man löst 1,1-Diethyl-3-[13-(1-hydroxy-1-methyl-1-ethyl)-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]-harnstoff (0,5 mmol) in 5 ml Eisessig und gibt 0,25 g Natriumborhydrid zu. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur gibt man Eis zu, macht mit konz. Ammoniak alkalisch und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute 76 mg (38 % der Theorie).

Auf analoge Weise werden dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(13-isopropyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 47 %.

3-(2-Chlor-13-isopropyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 33 %.

Beispiel 143-(2-Brom-13-chlor-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

In 100 ml Trifluoressigsäure löst man 2,1 g 3-(2-Brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff (5 mmol) und 388 mg Trichlorisocyanursäure (1,67 mmol) bei Raumtemperatur. Nach 15 Minuten gibt man Eis zu, macht mit konz. Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand chromatographiert und das Produkt aus Essigester/Ether kristallisiert, Ausbeute 480 mg (21 % der Theorie).

In analoger Weise werden dargestellt:

3-(2-Brom-13-chlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 38 %.

3-(2,13-Dichlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 33 %.

3-(13-Chlor-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 21 %.

3-(13-Chlor-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 28 %.

3-(13-Chlor-2-ethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 41 %.

Beispiel 15

3-(2-Brom-13-iod-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

42 mg 3-(2-Brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff (0,1 mmol) werden in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 22 mg N-Iodsuccinimid (0,1 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur gibt man Eis zu, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand chromatographiert. Die reine Substanz kristallisiert aus Dichlormethan, Ausbeute 9 mg (16 % der Theorie).

In analoger Weise werden dargestellt:

3-(2-Brom-13-iod-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff, Ausbeute 25 %.

1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-iod-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 17 %.

1,1-Diethyl-3-(13-iod-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 29 %.

Beispiel 161,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-methylthio-8 α -ergolinyl)-harnstoff

Man löst 3,54 g 1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (10 mmol) in 200 ml Trifluoressigsäure und versetzt im Abstand von 15 Minuten in drei Portionen mit je 0,98 g Dimethyl-methylthio-sulfonium-tetrafluorborat (15 mmol) bei Raumtemperatur. Nach 15 Minuten gießt man die Mischung auf Eis, macht Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Hexan chromatographiert. Die Substanz wird aus Essigester/Hexan kristallisiert, Ausbeute 138 mg (4 % der Theorie).

In analoger Weise wird dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(2-methyl-13-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 13 %.

Beispiel 171,1-Diethyl-3-(2,6,13-trimethyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff

In 20 ml Dichlormethan löst man 0,5 ml frisch destilliertes Phosphoroxychlorid (5,6 mmol) und 368 mg 1,1-Diethyl-3-(2,6-13-trimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (1 mmol) bei - 20 °C und läßt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nun werden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 40 ml Acetonitril gelöst und mit einer Lösung von 0,8 g Kaliumxanthogenat (5,6 mmol) in 80 ml Acetonitril versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt dann Eis und konz. Ammoniaklösung zu und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Essigester chromatographiert und aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert, Ausbeute 43 %.

In analoger Weise werden die folgenden Thioharnstoffe durch Thiolierung der Harnstoffe dargestellt:

1,1-Diethyl-3-(2,13-dimethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff, Ausbeute 42 %.

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff, Ausbeute 56 %.

3-(13-Chlor-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 37 %.

1,1-Diethyl-3-(2-ethyl-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff

3-(2-Brom-6,13-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 61 %.

3-(2-Brom-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 34 %.

3-(2-Brom-13-iod-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 23 %.

3-(2-Brom-13-chlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 59 %.

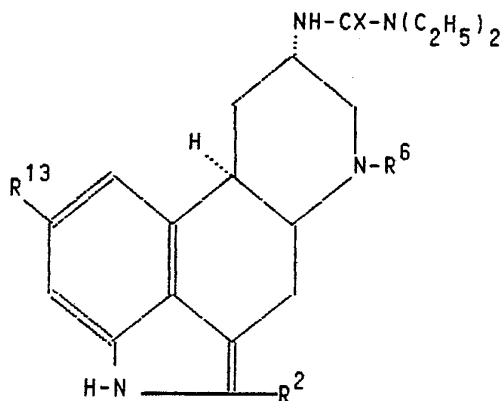
3-(2-Chlor-13-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 65 %.

3-(2,13-Dichlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-thioharnstoff, Ausbeute 42 %.

1,1-Diethyl-3-(13-methyl-2-methylthio-6-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff, Ausbeute 34 %.

Patentansprüche

1.) Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze



I

worin

R^2 Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder $-S-C_{1-4}$ -Alkyl,

R^6 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

R^{13} Chlor, Jod, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, 1,3-Dithio-
lan-2-yl, $-CO-R^3$ oder $-CR^4R^5OH$ ist und R^3 , R^4 und R^5 jeweils
Wasserstoff oder C_{1-5} -Alkyl bedeuten.

2.) 1,1-Diethyl-3-(2,6,13-trimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

1,1-Diethyl-3-(2,13-dimethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

1,1-Diethyl-3-(13-ethyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-isopropyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

3-(13-Acetyl-2-methyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

8 α -(3,3-Diethylureido)-2-methyl-6-propyl-ergolin-13-carbaldehyd

3-(2-Brom-13-chlor-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

3-(2-Brom-13-chlor-6-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl-harnstoff

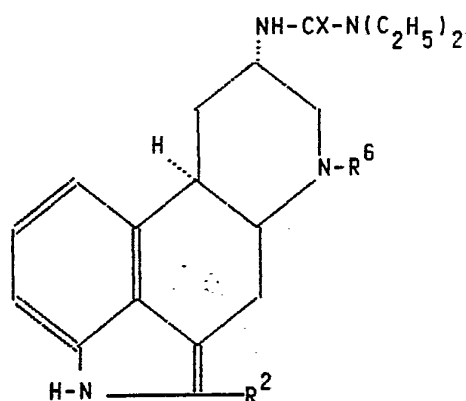
1,1-Diethyl-3-(2,6-dimethyl-13-methylthio-8 α -ergolinyl)-harnstoff

1,1-Diethyl-3-(2,13-dimethyl-6-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff

3.) Arzneimittel auf Basis der Verbindungen nach Anspruch 1 und 2.

4.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man

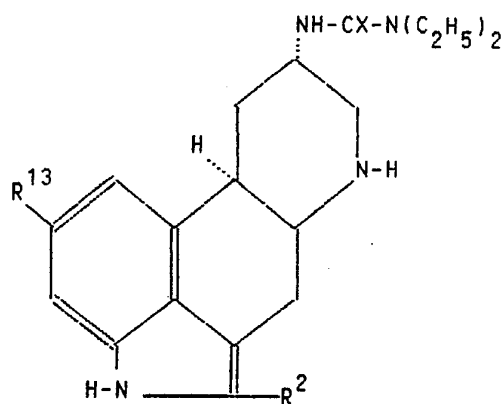
a) Verbindungen der Formel II



II

worin R², R⁶ und X die obige Bedeutung haben, in Gegenwart einer Säure mit einem elektrophilen Agens umgesetzt oder

b) Verbindungen der Formel III



III

worin R^2 , R^{13} und X die obige Bedeutung haben, alkyliert oder alkenyliert zu Verbindungen mit R^6 in der obigen Bedeutung

und gewünschtenfalls anschließend

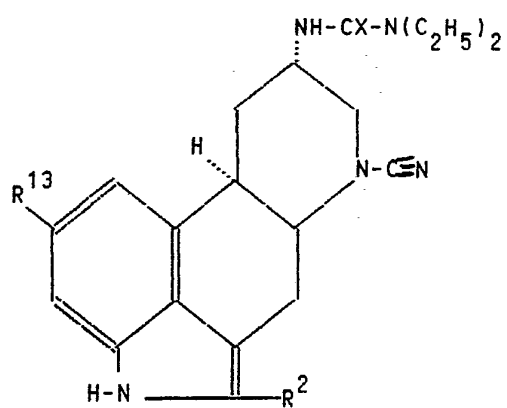
α) Verbindungen mit $R^{13} = -CO-R^3$ mit R^3 in obiger Bedeutung reduziert zu Verbindungen mit $R^{13} = -CR^4R^5OH$ und diese gewünschtenfalls dehydratisiert zu Verbindungen mit $R^{13} = C_{2-6}$ -Alkenyl oder reduziert zu Verbindungen mit $R^{13} = C_{1-6}$ -Alkyl oder

β) Verbindungen mit $R^{13} = 1,3$ -Dithiolan-2-yl überführt in Verbindungen mit $R^{13} = -CHO$ oder CH_3 oder

γ) den Harnstoff in den Thioharnstoff überführt oder

δ) die Isomeren trennt oder die Säureadditionssalze bildet.

5.) Verbindungen der Formel IV



IV

worin

R^2 , R^{13} und X die obige Bedeutung haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/00039

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ¹ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁵ C 07 D 457/12, A 61 K 31/48																							
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ Classification System Classification Symbols Int.Cl.⁵ C 07 D 457/00 Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸																							
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 764, abstract 198878q & CS, A, 262283 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 826, abstract 179583y & CS, A, 262282 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>EP, A, 0217734 (SCHERING AG) 8 April 1987 see examples 1,5; claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>WO, A, 8908109 (SCHERING AG) 8 September 1989 see claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>EP, A, 0220129 (SCHERING AG) 29 April 1987 see claims (cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right; padding-top: 10px;">./.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 764, abstract 198878q & CS, A, 262283 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989	1,3	X	Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 826, abstract 179583y & CS, A, 262282 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989	1,3	Y	EP, A, 0217734 (SCHERING AG) 8 April 1987 see examples 1,5; claims	1,3	Y	WO, A, 8908109 (SCHERING AG) 8 September 1989 see claims	1,3	A	EP, A, 0220129 (SCHERING AG) 29 April 1987 see claims (cited in the application)	1,3	./.		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																					
X	Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 764, abstract 198878q & CS, A, 262283 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989	1,3																					
X	Chemical Abstracts, Vol. 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), see page 826, abstract 179583y & CS, A, 262282 (J. TAIMR et al.) 15 June 1989	1,3																					
Y	EP, A, 0217734 (SCHERING AG) 8 April 1987 see examples 1,5; claims	1,3																					
Y	WO, A, 8908109 (SCHERING AG) 8 September 1989 see claims	1,3																					
A	EP, A, 0220129 (SCHERING AG) 29 April 1987 see claims (cited in the application)	1,3																					
./.																							
¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																							
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 3 April 1991 (03.04.91) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 10 May 1991 (10.05.91) </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 3 April 1991 (03.04.91)	Date of Mailing of this International Search Report 10 May 1991 (10.05.91)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																	
Date of the Actual Completion of the International Search 3 April 1991 (03.04.91)	Date of Mailing of this International Search Report 10 May 1991 (10.05.91)																						
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																						

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	EP, A, 0160842 (SCHERING AG) 13 November 1985 see claims	1,3

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9100039
SA 43622

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 23/04/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0217734	08-04-87	DE-A- 3533675	26-03-87
		JP-A- 62111983	22-05-87
		US-A- 4740509	26-04-88

WO-A- 8908109	08-09-89	DE-A- 3806374	07-09-89
		EP-A- 0401263	12-12-90

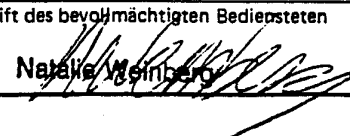
EP-A- 0220129	29-04-87	DE-A- 3533672	26-03-87
		AU-B- 582275	16-03-89
		AU-A- 6273186	26-03-87
		JP-A- 62070373	31-03-87
		US-A- 4863929	05-09-89

EP-A- 0160842	13-11-85	DE-A- 3413657	17-10-85
		DE-A- 3413659	17-10-85
		DE-A- 3413660	17-10-85
		JP-A- 60228478	13-11-85
		US-A- 4847262	11-07-89
		US-A- 4731367	15-03-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 91/00039

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ C 07 D 457/12, A 61 K 31/48		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	C 07 D 457/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	Chemical Abstracts, Band 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 764, Zusammenfassung 198878q & CS, A, 262283 (J. TAIMR et al.) 15. Juni 1989 ---	1,3
X	Chemical Abstracts, Band 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 826, Zusammenfassung 179583y & CS, A, 262282 (J. TAIMR et al.) 15. Juni 1989 --- ./.	1,3
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
3. April 1991		10.05.91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 Natalia Weinberg

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP, A, 0217734 (SCHERING AG) 8. April 1987 siehe Beispiele 1,5; Patentansprüche ---	1,3
Y	WO, A, 8908109 (SCHERING AG) 8. September 1989 siehe Patentansprüche ---	1,3
A	EP, A, 0220129 (SCHERING AG) 29. April 1987 siehe Patentansprüche in der Anmeldung erwähnt ---	1,3
A	EP, A, 0160842 (SCHERING AG) 13. November 1985 siehe Patentansprüche -----	1,3

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9100039
SA 43622

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 23/04/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0217734	08-04-87	DE-A- 3533675	26-03-87
		JP-A- 62111983	22-05-87
		US-A- 4740509	26-04-88

WO-A- 8908109	08-09-89	DE-A- 3806374	07-09-89
		EP-A- 0401263	12-12-90

EP-A- 0220129	29-04-87	DE-A- 3533672	26-03-87
		AU-B- 582275	16-03-89
		AU-A- 6273186	26-03-87
		JP-A- 62070373	31-03-87
		US-A- 4863929	05-09-89

EP-A- 0160842	13-11-85	DE-A- 3413657	17-10-85
		DE-A- 3413659	17-10-85
		DE-A- 3413660	17-10-85
		JP-A- 60228478	13-11-85
		US-A- 4847262	11-07-89
		US-A- 4731367	15-03-88

EPO FORM 10473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82