



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 259 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 457/12
A 61 K 31/475

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 575 2
(31) P3915950.7

(22) 11.05.90
(32) 12.05.89

(44) 26.09.91
(33) DE

(71) siehe (73)

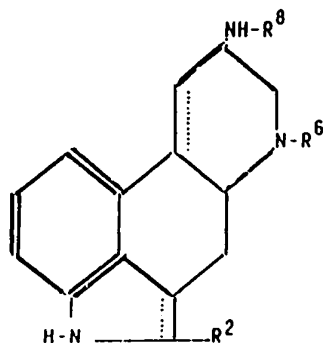
(72) Sauer, Gerhard, Dr.; Brumby, Thomas, Dr.; Wachtel, Helmut, Dr.; Turner, Jonathan, Dr.; Löschmann, Peter-Andreas, DE

(73) Schering Aktiengesellschaft, Psf. 65 03 11, W - 1000 Berlin 65, DE

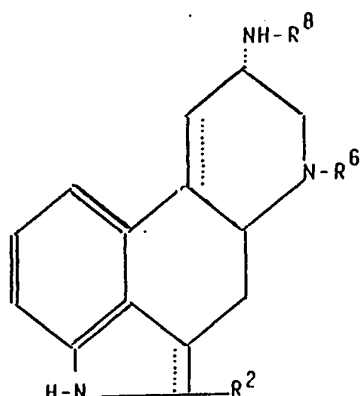
(54) 8 α -Acylamino-Ergoline, ihre Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

(55) 8 α -Acylamino-Ergoline; Herstellung; Verwendung;
Arzneimittel

(57) Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
Formel I, worin R², R⁶ und R⁸ die in der Beschreibung
genannte Bedeutung haben, sowie deren Herstellung und
Verwendung als Arzneimittel. Formel I



I

Patentansprüche:**1. Verbindungen der Formel I**

worin

C_{1-7} jeweils eine Einfach- oder Doppelbindung,

R^2 gegebenenfalls substituiertes C_{1-7} -Alkyl, C_{2-7} -Alkenyl, CH_2-O-C_{1-4} -Alkyl oder CH_2-S-C_{1-4} -Alkyl,

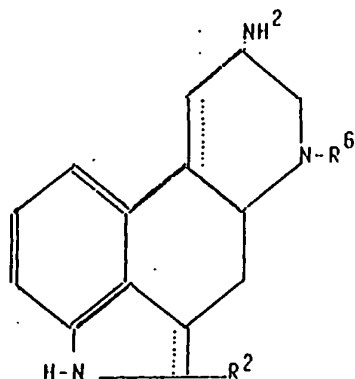
R^6 C_{2-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkyl und

R^8 $-CXR^3$, oder $-SO_2R^5$ ist,

worin R^3 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Alkyl, $S-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ oder NR^9R^{10} ist, X Sauerstoff oder Schwefel ist und R^5 CH_3 oder eine gegebenenfalls mit C_{1-4} -Alkyl mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet, worin R^9 und R^{10} jeweils Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-4} -Alkenyl, $-(CH_2)_nN(CCH_3)_2$, CH_2CF_3 oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der durch ein bis zwei weitere Heteroatome unterbrochen sein kann und $n = 1, 2, 3$ oder 4 ist sowie deren Säureadditionssalze, wobei C_{2-3} eine Einfachbindung ist, falls R^2 Methyl und R^8 $CO-C_{1-6}$ -Alkyl ist und R^8 nicht $CXN(C_2H_5)_2$ bedeutet.

2. (Dimethylamino)-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamino)-sulfon
 (9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-dimethylaminosulfon
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid
 N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-methoxyacetamid
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxycetamid
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-hydroxyacetamid
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergoninyl)-2-methyl-propionamid
 1-Ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff
 3-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-morpholino-harnstoff
 3-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-dimethylaminoethyl-ethyl-harnstoff
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-thiopropionsäureamid
 1-Ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff
 N-(2-Methoxymethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid
 N-(6-n-Propyl-2-vinyl-8 α -ergolinyl)-formamid
 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-dithiocarbamidsäuremethylester
3. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 und 2.

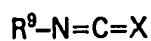
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, indem man
a) eine Verbindung der Formel II



II

worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben, mit einer Säure oder deren funktionellem Derivat acyliert,

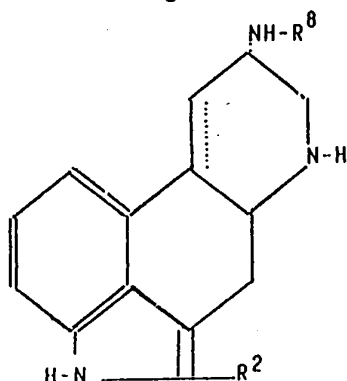
- b) eine Verbindung der Formel II und eine Verbindung der Formel III



III

worin R^9 und X die obige Bedeutung haben, R^9 jedoch nicht Wasserstoff sein kann, addiert zu einer Verbindung mit R^8 in der Bedeutung von $-CX-NHR^8$,

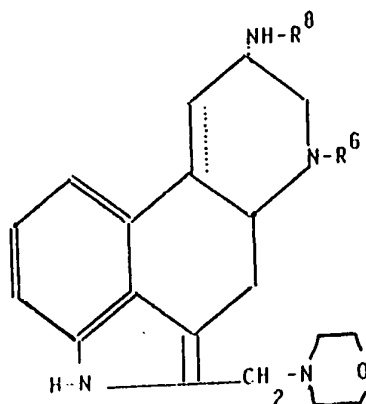
- c) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin R^2 und R^8 die obige Bedeutung haben, alkyliert oder alkenyliert

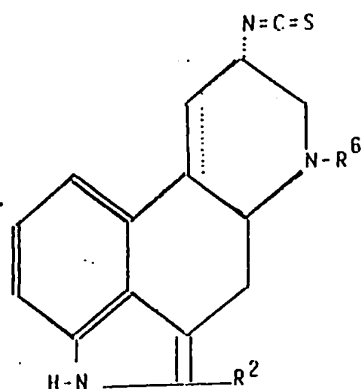
- d) eine Verbindung der Formel V



V

worin R^6 und R^8 die obige Bedeutung haben in 2-Stellung substituiert

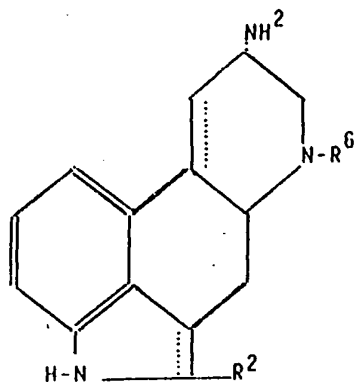
e) eine Verbindung der Formel VI



VI

worin R^2 und R^6 die obigenannte Bedeutung haben mit einem Nukleophil umgesetzt zu Verbindungen der Formel I mit $R^3 = -S-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-O-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ oder NR^9R^{10} , worin R^9 , R^{10} und n die obigenannte Bedeutung haben und gewünschtenfalls anschließend eine $C_{\dots}C$ -Einfachbindung oxidiert oder eine $C_{\dots}C$ -Doppelbindung reduziert oder eine Carbonylgruppe thioliert oder die Säureadditionssalze bildet.

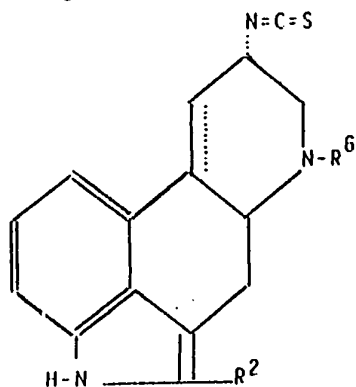
5. Verbindungen der Formel II



II

worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben.

6. Verbindungen der Formel VI



VI

worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft 8α-Acylaminoergoline, ihre Herstellung und Verwendung als Arzneimittel und Zwischenverbindungen zur Herstellung von 8α-Acylaminoergolinen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

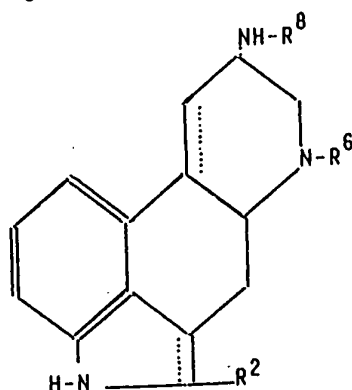
In der DOS 3500251 werden 8 α -Acylamino-Ergoline beschrieben, die prolactinsekretionshemmende Wirkung zeigen und, falls in 6-Stellung längerkettige Alkylreste vorhanden sind, insbesondere die Sekretion des luteinisierenden Hormons hemmen. 8 α -Diethylharnstoff- und thioharnstoff-Ergolinderivate, die in 6-Stellung einen längerkettigen Kohlenwasserstoffrest besitzen, werden in der EP-A-351352 beschrieben.

Ziel der Erfindung

Die erfindungsgemäß in 6-Stellung mit einem längerkettigen Kohlenwasserstoffrest substituierten 8 α -Acylaminoergolinderivate zeigen im Vergleich mit den 6-Methyl-Derivaten eine verminderte Apomorphin-antagonistische Aktivität und gesteigerte Dopamin-agonistische Aktivität. Gleichzeitig bleibt die metabolische Stabilität der Verbindung erhalten bzw. wird verbessert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.
Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

C...C jeweils eine Einfach- oder Doppelbindung,

R² gegebenenfalls substituiertes C₁₋₇-Alkyl, C₂₋₇-Alkenyl, CH₂-O-C₁₋₄-Alkyl oder CH₂-S-C₁₋₄-Alkyl,

R⁶ C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl und

R⁸ -CXR³ oder -SO₂R⁵ ist,

worin R³ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Alkyl, S-C₁₋₆-Alkyl, -O-(CH₂)_n-N(CH₃)₂ oder NR⁹R¹⁰ ist, X Sauerstoff oder Schwefel ist und R⁵ CH₃ oder eine gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkyl mono- oder disubstituierte Aminogruppe bedeutet, worin R⁹ und R¹⁰ jeweils Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₄-Alkenyl, -(CH₂)_nN(CH₃)₂, CH₂CF₃ oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der durch ein bis zwei weitere Heteroatome unterbrochen sein kann und n = 1, 2, 3 oder 4 ist sowie deren Säureadditionssalze, wobei C_{2...C} eine Einfachbindung ist, falls R² Methyl und R⁸ CO-C₁₋₆-Alkyl ist und R⁸ nicht CXN (C₂H₅)₂ bedeutet.

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, Heptyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1-Ethylbutyl, Isopentyl, Isoheptyl, 1-Methyl-1-ethyl-propyl.

Der Alkylrest R² kann insbesondere in 1-Stellung substituiert sein mit einer Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₂₋₆-Acyloxy-Gruppe entsprechend der Formel -C(OR')R''R''', worin R'' und R''' jeweils Wasserstoff oder Alkylreste mit max.

6 Kohlenwasserstoffatomen bedeuten und R' insbesondere Wasserstoff oder Acetyl ist oder eine S-C, 4-Alkyl-Gruppe.

Als Acylgruppen sind aliphatische Carbonsäuren geeignet wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure und Trimethyllessigsäure.

Bedeutet R² oder R⁶ einen Alkenylrest, so enthält dieser bevorzugt nur eine Doppelbindung, wobei die Doppelbindung im Rest R⁶ nicht benachbart vom Stickstoffatom stehen kann. Als Alkenylreste sind beispielsweise geeignet: Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 1-Butenyl, Methallyl, Allyl.

Bedeutet R⁶ eine Cycloalkyl-alkyl-Gruppe, so ist beispielsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopropylethyl, Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclopentylethyl gemeint.

Der Alkylrest R³ kann ein- oder zweifach substituiert sein mit Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Acetyloxy- oder Dimethylaminogruppen, wobei Alkylgruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und einem Substituenten bevorzugt sind. Bilden R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der durch ein bis zwei weitere Heteroatome unterbrochen sein kann, so kann dieser durch Sauerstoff, Schwefel oder eine gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl substituierte NH-Gruppe oder durch 2-Stickstoffatome unterbrochen sein. Beispielsweise kommen Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Imidazolidin, Piperazin, Pyrrolidin, Pyrazolidin, Imidazol, Triazol u. a. Betracht.

Als bevorzugte Ausführungsformen für R⁶ ist C₂₋₄-Alkyl, C₃₋₄-Alkenyl oder Cycloalkylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen zu betrachten und für R² C₁₋₄-Alkyle und C₂₋₄-Alkenyle.

Die Verbindungen der Formel I können als E- oder Z-Isomere oder, falls ein chirales Zentrum im Rest R² vorhanden ist, als Diastereomere und als Gemische derselben auftreten. Die Isomeren und Isomerengemische sind von der vorliegenden

Erfindung auch umfaßt. 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.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre Säureadditionssalze weisen insbesondere zentral dopaminerge Wirksamkeit auf und sind daher als Arzneimittel verwendbar.

Die dopaminagonistische Wirkung wurde mit Hilfe der Methode nach Horowski, R., und Wachtel, H. Eur. J. Pharmacol. 36: 373-383, 1976 bestimmt: Eine Stunde nach i. p.-Vorbehandlung mit Prüfsubstanz bzw. Vehikel wurde an Ratten das Vorhandensein von Verhaltensstereotypen (Kau-, Leck- oder Nagebewegungen) während 2 min (60.-62. min p. i.) ermittelt. Tiere, die während des 2 Minutenintervalls Kau-, Leck- oder Nagebewegungen zeigten, wurden als stereotyp betrachtet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 dargelegt:

Tabelle 1

Stereotypen-auslösende Wirksamkeit an Ratten 1 Stunde nach i. p.-Vorbehandlung. Effektive Dosen (ED_{50}) mit 95%-Vertrauensbereich wurden mit Hilfe der Probit-Analyse ermittelt. n = Anzahl der Tiere

Verbindung	n	Wirksamkeit	95%-Vertrauensbereich
		ED_{50}	
A	8	0,080	0,010-0,170
B	8	0,050	0,034-0,079

A = N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-dithiocarbamidsäuremethylester

B = N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioformamid

Da sie sich insbesondere durch dopaminagonistische Wirkung auszeichnen, ohne daß α -adrenerge Effekte sich bemerkbar machen, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Dopaminmangelzuständen in Lebewesen und insbesondere von Morbus Parkinson.

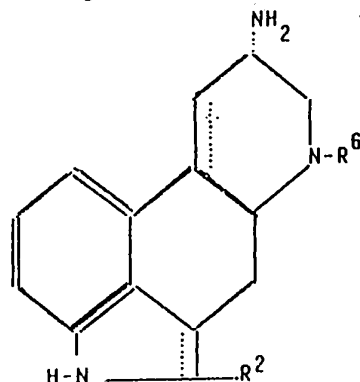
Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsüßholz, 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.

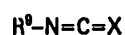
Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, indem man

a) eine Verbindung der Formel II



worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben, mit einer Säure oder deren funktionellem Derivat acyliert.

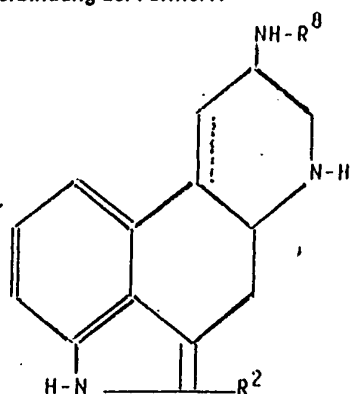
b) eine Verbindung der Formel II und eine Verbindung der Formel III



III

worin R^9 und X die obige Bedeutung haben, R^9 jedoch nicht Wasserstoff sein kann, addiert zu einer Verbindung mit R^8 in der Bedeutung von $-CX-NHR^8$

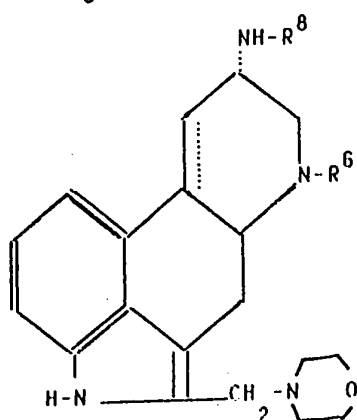
c) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin R^2 und R^8 die obige Bedeutung haben, alkyliert oder alkenyliert

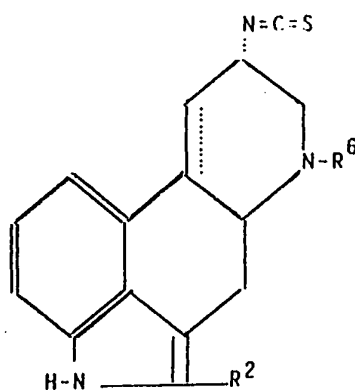
d) eine Verbindung der Formel V



V

worin R^6 und R^8 die obige Bedeutung haben in 2-Stellung substituiert

e) eine Verbindung der Formel VI



VI

worin R^2 und R^6 die obengenannte Bedeutung haben mit einem Nukleophil umgesetzt zu Verbindungen der Formel I mit $R^3 = -S-C_{1-6}-\text{Alkyl}$, $-O-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ oder NR^9R^{10} , worin R^9 , R^{10} und n die obengenannte Bedeutung haben und gewünschtenfalls anschließend eine $C_{\dots}C$ -Einfachbindung oxidiert oder eine $C_{\dots}C$ -Doppelbindung reduziert oder eine Carbonylgruppe thioliert oder die Säureadditionssalze bildet.

Die Acylierung der Verbindungen der Formel I nach dem Verfahren a) kann in üblicher Weise vorgenommen werden. So kann man die freie Säure R^9OH oder deren reaktive Derivate wie Halogenide oder Anhydride gegebenenfalls in Gegenwart einer Base in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsgemisches mit dem Amin der Formel II umsetzen. Als Lösungsmittel sind Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder aprotische Lösungsmittel wie DMF geeignet. Bei Verwendung eines Anhydrids zur Acylierung kann auch überschüssiges Anhydrid als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Formylierung wird zweckmäßigerweise mit einem gemischten Anhydrid von Essigsäure und Ameisensäure durchgeführt. Als Basen sind beispielsweise Triethylamin, Hünig-Basen oder 2,6-Lutidin geeignet oder man führt die Acylierung in Pyridin als Lösungsmittel durch. Die Herstellung der Harnstoff- und Thioharnstoffderivate kann beispielsweise über reaktive Imidazole, die aus N,N-Carbonyldimidazol bzw. N,N-Thiocarbonyldimidazol und primären und sekundären Aminen $R^9R^{10}NH$ erhalten werden, erfolgen. Auch durch Umsetzung mit Carbamoylchloriden $R^9R^{10}NCO-Cl$ können Harnstoffderivate dargestellt werden.

Die Addition von Aminen an Isocyanate oder Isothiocyanate nach Verfahren b) kann nach der in EP-82 808 beschriebenen Methode erfolgen, indem man beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Kohlenwasserstoffen, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Ethern oder Estern beispielsweise in Hexan, Toluol, Dichlormethan, Diethylether, Essigsäureethylester u. a. bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur die Umsetzung vornimmt.

Die Einführung der Substituenten in 6- oder in 2-Stellung kann vor oder nach der Acylierung in 8-Stellung erfolgen.

Die Substitution in 6-Stellung nach dem Verfahren c) kann beispielsweise nach A. Cerny et al. coll. Czech. Chem. Comm. 49, 2828 (1984) oder nach dem in der EP-21 206 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden, indem man die 6H-Verbindung der Formel IV mit den entsprechenden R^6 -Halogeniden (Bromiden, Chloriden, Iodiden) umsetzt. Zweckmäßigerweise erfolgt die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Nitromethan in Gegenwart von Basen wie Alkalihydroxiden oder -carbonaten.

Die Einführung des Substituenten R^2 kann beispielsweise nach den in der EP-A-351 352 beschriebenen Verfahren erfolgen. Hierbei kann die Mannichbase der Formel V oder deren Quartärsalz nucleophil substituiert werden oder über das 2-Aldehyd-Derivat als Zwischenverbindung der gewünschte Substituent R^2 eingeführt werden. Der nucleophile Austausch erfolgt gegebenenfalls nach Quartärsierung der Mannichbase in einem polaren, protischen oder aprotischen Lösungsmittel wie Alkoholen, Ethern oder chlorierten Kohlenwasserstoffen bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, wobei als nucleophile Anionen Alkolate oder Thiolate eingesetzt werden können, die gewünschtenfalls anschließend in die CH_2-OH -Gruppe überführt werden können. Zur Herstellung des 2-Methyl-Derivates kann das Quartärsalz der Formel V in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen mit Natriumborhydrid reduziert werden.

Die Oxidation zu einer 2-CHO-Verbindung kann analog dem in R. A. Jones et al. Synthetic Communications 16, 1799 (1986) beschriebenen Verfahren mit Braunstein oder tert. Butylhypochlorit in inerten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur erfolgen. Die Umwandlung der 2-Formyl-Verbindungen zu Verbindungen der Formel I, worin R^2 einen Alkenylrest bedeutet, kann in einer Wittigreaktion erfolgen, wie beispielsweise mit Alkyl-triphenylphosphonium-halogenid in polaren Lösungsmitteln wie cyclischen und acyclischen Ethern, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von -50°C bis zu Siedetemperatur des Reaktionsgemisches vorgenommen werden, wobei zur Erzeugung des Ylens starke Basen wie Alkalialkolate, Lithiumorganyle u. a. zugesetzt werden.

Die Darstellung von in 1-Stellung hydroxylierten Substituenten R^2 kann beispielsweise durch Reaktion der Aldehyde und Ketone mit Grignard-Verbindungen oder Lithium-Organylen erfolgen. Die Grignardierung kann mit den üblichen Grignard-Reagenzen wie Alkylmagnesiumhalogeniden in einem aprotischen Lösungsmittel wie cyclischen und acyclischen Ethern bei tiefen Temperaturen (-70°C bis 0°C) erfolgen. Die Umsetzung mit Alkyl-Lithium erfolgt unter analogen Bedingungen.

Die Acetylierung einer Hydroxylgruppe kann nach den üblichen Methoden erfolgen wie beispielsweise durch Umsetzung mit Säureanhydriden oder Säurechloriden.

Enthält der Substituent R^2 eine Hydroxylgruppe, so kann diese beispielsweise durch Umsetzung mit NaBH_4 in Eisessig zum entsprechenden 2-Alkylderivat reduziert werden oder mit Braunstein oxidiert zum Keton oder dehydratisiert werden unter Einführung einer Doppelbindung. Enthält der Substituent R^2 eine Doppelbindung, so kann diese beispielsweise katalytisch reduziert werden. Die Einführung des Substituenten $R^2 - C(OH)R''R'''$ kann wie oben beschrieben durch Reaktion des Ketons mit Grignard-Verbindungen oder Lithium-Organylen erfolgen.

Werden die Verbindungen der Formel I nach Verfahren e) dargestellt, so sind für die Umsetzung die unter Verfahrensvariante b) genannten Reaktionsbedingungen geeignet. Als Nukleophile können Alkohole, primäre und sekundäre Amine und Merkapthane der Formel $H-R^3$ eingesetzt werden, wobei $R^3 - S-C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $-O-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ oder NR^9R^{10} bedeutet.

Die fakultativ nachfolgende stereoselektive Hydrierung der 2,3-Doppelbindung kann beispielsweise nach den in der EP-A-286 575 beschriebenen Verfahren in Gegenwart einer Säure mit Organylsilanen oder mit Wasserstoff/Edelmetallkatalysatoren erfolgen.

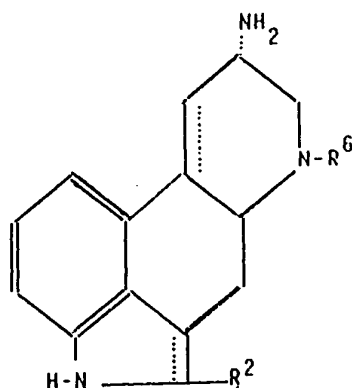
Soll fakultativ die Einführung der C_2-C_3 -Doppelbindung vorgenommen werden, so kann dies beispielsweise nach dem in EP-A-190 534 beschriebenen Verfahren mit tert. Butylhypochlorit oder mit MnO_2 nach EP-A-118 849 vorgegangen werden.

Die Überführung der Amide und Harnstoffderivate in die Thioamide und Thioharnstoffderivate kann beispielsweise nach dem in der EP-A-217 730 beschriebenen Verfahren durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid und einem Thiolierungsmittel oder mit Lawesson-Reagenz nach Fieser and Fieser Reagents for Org. Synth. IX, 49 erfolgen. Die Verbindungen der Formel I werden entweder als freie Basen oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze isoliert.

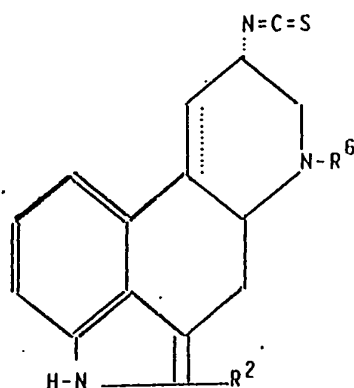
Zur Bildung von Salzen wird eine Verbindung der Formel I beispielsweise in wenig Methanol oder Methylenchlorid gelöst und mit einer konzentrierten Lösung der gewünschten Säure versetzt.

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

Die Erfindung umfaßt auch Verbindungen der Formel II



worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben und Verbindungen der Formel VI



VI

worin R^2 und R^6 die obige Bedeutung haben.

Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen. Die Umwandlung der Zwischenprodukte in die Wirksubstanzen erfolgt nach den oben beschriebenen Verfahren.

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

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Ausgangsverbindungen

Darstellung von 2,6-disubstituierten 8 α -Amino-ergolinen

1. Man bereitet sich eine Lösung von 25 mmol Lithiumdiisopropylamid in 50 ml Tetrahydrofuran und gibt die Lösung von 3,38 g 6-n-Propyl-2-vinyl-8 β -ergolincarbonsäuremethylester (10 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran bei -30°C zu, rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur und säuert dann mit 10%iger Salzsäure an. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird mit gesättigter Bicarbonatlösung versetzt, mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute an 6-n-Propyl-2-vinyl-8 α -ergolincarbonsäuremethylester 2,0 g (60% der Theorie).

Ohne Kristallisation wird der 8 α -Ester mit Hydrazinhydrat/Hydrazinhydrochlorid in Propanol in das entsprechende Hydrazin überführt, mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung zum 8 α -Ergolincarbonsäureazid nitrosiert und das Azid bei 80°C umgelagert. Nach Abkühlen wird wie oben beschrieben aufgearbeitet und der Rückstand kristallisiert, Ausbeute 1,33 g (45% der Theorie) 6-n-Propyl-2-vinyl-8 α -ergolinylamin.

Analog können weitere substituierte Ergolinylamine dargestellt werden.

2. 4,35 g 1,1-Diethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff (11 mmol) werden in 1 N HCl suspendiert und 16 Stunden auf 120°C erhitzt. Die Lösung läßt man abkühlen, macht vorsichtig mit Ammoniaklösung alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Methanol/Diisopropylether kristallisiert, Ausbeute 2,69 g (83% der Theorie) 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin, $[\alpha]_D = -82^\circ$ (0,5% in Chloroform)

Analog werden aus den entsprechenden Ergolinylharnstoffen oder Ergolinylthioharnstoffen die folgenden Ergolinylamine dargestellt:

6-Ethyl-2-methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 74%

6-Allyl-2-methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 53%

6-Cyclopropylmethyl-2-methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 59%

2,6-Diethyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 76%

2-Ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 81%

2-Ethyl-6-allyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 71%

6-Ethyl-2-morpholinomethyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 71%

2-Morpholinomethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 80%

3. Man löst 880 mg 3-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (2,3 mmol) in 30 ml Trifluoressigsäure und gibt bei Raumtemperatur 1,48 ml Triethylsilan in drei gleichen Portionen im Abstand von 5 Minuten zu. Dann rührt man 60 Minuten, fügt erst Eis und anschließend 25%ige Ammoniaklösung unter Kühlen zu und schüttelt die alkalische Lösung mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Ausbeute nach Chromatographie 378 mg. Durch Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether können 106 mg des 2,3-Dihydro-Derivates erhalten werden, $[\alpha]_D = +204^\circ$ (0,5% in Chloroform)

271 mg des Rohproduktes werden in 40 ml 4 N HCl 16 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Eis, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert, Ausbeute 46 mg (23% der Theorie) 9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2 β -methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin, $[\alpha]_D = +81^\circ$ (0,2% in Chloroform).

Analog werden aus den entsprechenden 9,10-Didehydro-ergolinylharnstoffen die folgenden 9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-8 α -ergolinylamine dargestellt:

9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-6-ethyl-2 β -methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 31%

6-Allyl-9,10-didehydro-2,3 β -dihydro-2 β -methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 19%

β -Cyclopropylmethyl-9,10-didehydro-2,3-dihydro-2 β -methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 32%

9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2,6-diethyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 41%

9,10-Didehydro-2,3-didehydro-2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 35%

6-Allyl-9,10-didehydro-2,3 β -dihydro-2-ethyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 49%

Nach der gleichen Vorschrift lassen sich 2,3 β -Dihydro-8 α -ergolinylamine aus den entsprechenden Ergolinylharnstoffen darstellen.

2,3 β -Dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 65%.

2,3 β -Didehydro-6-ethyl-2-methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 73%

6-Allyl-2,3 β -dihydro-2-methyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 63%

2,3-Dihydro-2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin

Ausbeute 78%

Beispiel 1

(Dimethylamino)-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamino)-sulfon

Bei Raumtemperatur mischt man 30 ml Dichlormethan, 10 ml 2,6-Lutidin und 1 ml Dimethylaminosulfonsäurechlorid (10 mmol). Dazu gibt man die Suspension von 300 mg 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (1,06 mmol) in 30 ml Dichlormethan und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 2 Stunden bei 50°C. Die Reaktionslösung wird dreimal mit je 200 ml gesättigter Kupfersulfatlösung geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, zuletzt am Hochvakuum. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert und aus Essigester/Diisopropylether/Hexan kristallisiert, Ausbeute 73 mg (17% der Theorie), $[\alpha]_D = -44,9^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Analog wird dargestellt mit Diethylaminosulfonsäurechlorid:

(Diethylamino)-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamino)-sulfon, Ausbeute 25% als weinsaures Salz, $[\alpha]_D = -34^\circ$ (0,5% in Methanol).

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wird aus 9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin dargestellt:

(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamino)-dimethylaminosulfon, Ausbeute 37%.

Beispiel 3

(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-dimethylamino-sulfon

390 mg (9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamino)-dimethylamino-sulfon (1 mol) wird in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 0,5 ml Triethylamin gelöst und die Mischung auf -40°C abgekühlt. Man gibt 0,16 ml tert.-Butylhypochlorit (1,34 mmol) in 10 wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise zu und rührt 30 Minuten bei -40°C . Die Mischung wird auf Eis gegeben, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert und kristallisiert, Ausbeute 217 mg (56% der Theorie).

Beispiel 4

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

849 mg 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (3 mmol) löst man in 40 ml Tetrahydrofuran und gibt 3,75 ml einer Mischung aus 6,15 ml 98%iger Ameisensäure, 12,5 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur gibt man Eis zu, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Methanol chromatographiert und aus Diisopropylether kristallisiert, Ausbeute 647 mg (69% der Theorie), $[\alpha]_D = +30^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Analog werden dargestellt:

aus 2,3 β -Dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin das

N-2,3 β -Dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 61%

aus 2-Ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin das
N-(2-Ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 63%

aus 9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin das
N-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 73%

Aus 6-Allyl-9,10-didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-8 α -ergolinylamin das
N-(6-Allyl-9,10-didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 54%

aus 9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin das
N-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 71%

Beispiel 5

Analog Beispiel 3 werden erhalten:

aus N-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid durch Oxidation mit tert.-Butylhypochlorit das

N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 66%

aus N-(6-Allyl-9,10-didehydro-2,3 β -2-methyl-8 α -ergolinyl)-formamid das

N-(6-Allyl-9,10-didehydro-2-methyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 48%

aus N-(9,10-Didehydro-2,3 β -2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid das

N-(9,10-didehydro-2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Ausbeute 63%

Beispiel 6

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-methoxyacetamid

849 mg 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (3 mmol) werden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 2,28 ml Methoxyessigsäurechlorid (30 mmol) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf Eis gegeben, 15 Minuten gerührt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand und Kieselgel mit Essigester/Methanol chromatographiert und aus Essigester kristallisiert, Ausbeute 429 mg (40% der Theorie), $[\alpha]_D = +24^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Beispiel 7

Durch Acylierung mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden oder -anhydriden analog Beispiel 6 erhält man die folgenden Amide:

N-(2,3-Dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-methoxyacetamid

Ausbeute 63%.

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxyacetamid

Ausbeute 19%, $[\alpha]_D = +27^\circ$ (0,5% in Chloroform).

N-(9,10-Didehydro-2,3-dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxyacetamid, Ausbeute 41%.

Beispiel 8

Analog Beispiel 3 erhält man aus N-(9,10-Didehydro-2,3-dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxyacetamid durch Oxidation mit tert.-Butylhypochlorit N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxyacetamid, Ausbeute 63%.

Beispiel 9

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-hydroxyacetamid

Man löst 530 mg N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-acetoxyacetamid (1,38 mmol) in 20 ml Methanol und 0,5 ml 7 N KOH und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird mit Eis versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden getrocknet, eingedampft und aus Diisopropylether/Hexan kristallisiert, Ausbeute 321 mg (63% der Theorie), $[\alpha]_D = +20^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Analog führt die Hydrolyse zu dem folgenden 2-Hydroxyacetamid:

N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-hydroxyacetamid

Beispiel 10

Analog Beispiel 6 werden durch Acylierung mit weiteren Carbonsäurechloriden die folgenden Amide erhalten:

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-propionamid

Ausbeute 21%, $[\alpha]_D = +24^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-propionamid

Ausbeute 35%

N-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methylpropionamid

Ausbeute 42%

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-2-ethyl-butylamid

Ausbeute 43%, $[\alpha]_D = +0,3^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-trifluoracetamid

Ausbeute 46%, $[\alpha]_D = +53^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-methansulfonsäureamid

Ausbeute 47%, $[\alpha]_D = +57^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-3-(dimethylamino)-propionamid als weinsaures Salz, Ausbeute 60%, $[\alpha]_D = +1^\circ$ (0,5% in Methanol)

Beispiel 11

Analog Beispiel 3 erhält man aus N-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-propionamid durch Oxidation mit tert.-Butylhypochlorit N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-propionamid, Ausbeute 72%.

Beispiel 12

1-Ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff

Man löst 880 mg 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (3,1 mmol) in 100 ml Dichlormethan, gibt unter Eiskühlung 1,0 g 1,1-Carbonyldiimidazol (6,2 mmol) zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gibt man 5 ml einer Lösung von Ethylamin in Dichlormethan (etwa 30 mmol) zu, rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt mit Eis und Ammoniaklösung und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, Ausbeute 46%, $[\alpha]_D = +5^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Analog werden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol weitere Harnstoffe und Urethane und mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol

Thioharnstoffe mit verschiedenen primären und sekundären Aminen oder Alkoholen dargestellt.

3-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-ethylharnstoff, Ausbeute 81%

1,1-Dimethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 65%

1,1-Dimethyl-3-(2-ethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 73%

3-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-morpholino-harnstoff, Ausbeute 67%, $[\alpha]_D = +15^\circ$ (0,5% in Chloroform)

1-Dimethylaminoethyl-1-ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff, Ausbeute 23% als weinsaures Salz, $[\alpha]_D = +18^\circ$ (0,5% in Methanol)

3-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-di-(2-trifluorethyl)-harnstoff

Ausbeute 11%

O-(3-Dimethylaminopropyl)-N-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-urethan

Ausbeute 39% als weinsaures Salz, $[\alpha]_D = +9^\circ$ (0,5% in Methanol)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-carbamidsäuremethylester in 52% Ausbeute, $[\alpha]_D = +15^\circ$ (0,5% in Chloroform)

3-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-dimethylaminoethyl-1-ethyl-harnstoff, Ausbeute 22%

1,1-Dimethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff, Ausbeute 58%

1-Ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff, Ausbeute 73%

1-Dimethylaminoethyl-1-ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff Ausbeute 63%

Ohne Zugabe eines Nucleophils erhält man mit 1,1'-Carbonyldiimidazol N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1H-imidazol-1-carboxamid in 30% Ausbeute, $[\alpha]_D = +54^\circ$ (0,5% in Chloroform) und mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-isothiocyanat in 76%

Ausbeute, $[\alpha]_D = -3^\circ$ (0,5% in Pyridin)

Beispiel 13

Analog Beispiel 3 werden aus 3-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-ethyl-harnstoff durch Oxidation mit tert.-Butylhypochlorid 3-(9,10-didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-ethylharnstoff, Ausbeute 43% und aus 3-(9,10-Didehydro-2,3 β -dihydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-dimethylaminomethyl-1-ethyl-harnstoff 3-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1-dimethylaminoethyl-1-ethyl-harnstoff, Ausbeute 66% erhalten.

Beispiel 14

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-thiopropionsäureamid

Man suspendiert 353 mg N-(Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methylpropionamid (1 mmol) in 20 ml Toluol, gibt 404 mg 2,4-bis-(4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid (2 mmol) (Lawessons Reagenz) zu und erhitzt 3 Stunden auf 100°C. Nach dem Abkühlen fügt man Wasser zu, macht mit Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert, und aus Essigester/Diisopropylether/Hexan kristallisiert, Ausbeute 55%, $[\alpha]_D = +116^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Analog werden die folgenden Thioamide aus den Amiden dargestellt:

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioformamid

Ausbeute 55%, $[\alpha]_D = +123^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-methoxy-thioacetamid,

Ausbeute 68%, $[\alpha]_D = +101^\circ$ (0,5% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-mercapto-thioacetamid,

Ausbeute 46%, $[\alpha]_D = -70^\circ$ (0,2% in Chloroform)

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-acetoxy-thioacetamid in 15% Ausbeute, $[\alpha]_D = +121^\circ$ (0,5% in Chloroform). Daraus erhält man durch Verseifung analog Beispiel 9 N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-hydroxythioacetamid in 58% Ausbeute, $[\alpha]_D = +68^\circ$ (0,5% in Chloroform).

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-3-(dimethylamino)-thiopropionamid, Ausbeute 18%, $[\alpha]_D = +83^\circ$ (0,25% in Chloroform)

N-(9,10-Didehydro-2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-methyl-thiopropionsäureamid, Ausbeute 34%

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-2-ethyl-2-methyl-thiobuttersäureamid

Ausbeute 54%.

Beispiel 15

1-Ethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff

283 mg 2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (1 mmol) werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 150 mg Ethylisothiocyanat (2 mmol) in 5 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt dann mit Wasser und Ammoniak und schüttelt mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert und kristallisiert, Ausbeute 34%, $[\alpha]_D = +34^\circ$ (0,5% in Chloroform). Analog wird mit Methylisocyanat der 1-Methyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-harnstoff dargestellt, Ausbeute 53%.

Beispiel 16

N-(2-Methoxymethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

1,1 g 2-Morpholinomethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (3 mmol) werden wie in Beispiel 4 beschrieben formyliert, dann in 50 ml Tetrahydrofuran, mit 2 ml Methyljodid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt und zur Vervollständigung der Kristallisation mit Diisopropylether versetzt. Die Kristalle werden isoliert und in 30 ml Methanol gelöst. Gleichzeitig stellt man sich aus 230 mg Natrium (10 mmol) in 20 ml Methanol eine Methylatlösung dar, in die man die Lösung des Quartärsalzes bei 0°C eintropft. Nach 15 Minuten Rühren bei 0°C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gibt man Eis zu und extrahiert mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan und Methanol chromatographiert, Ausbeute 470 mg (48% der Theorie).

Beispiel 17

N-(2-Methylthiomethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-formamid

Verwendet man Natriummethanthiolat als Nukleophil analog Beispiel 16, so erhält man in Dichlormethan die Titelverbindung in 37% Ausbeute.

Beispiel 18

N-(6-n-Propyl-2-vinyl-8 α -ergolinyl)-formamid

1,1 g 2-Morpholinomethyl-6-n-propyl-8 α -ergolinylamin (3 mmol) werden wie in Beispiel 4 beschrieben formyliert, dann in 50 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Triethylamin gelöst, auf -40°C gekühlt und mit einer Lösung von 0,5 ml tert.-Butylhypochlorit in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren gießt man den Ansatz auf Eis, macht mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einem Wittigreagenz gegeben, das aus 6 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid und 2 g Kalium-tert.-butylat in 70 ml Tetrahydrofuran durch 15 Minuten Rühren bei -78°C bereitet wurde. Man läßt 1 Stunde bei -78°C reagieren, erwärmt dann langsam auf -40°C und rührt 2 Stunden bei -40°C . Anschließend wird mit Kochsalzlösung versetzt, mit Essigester extrahiert und die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol chromatographiert und kristallisiert, Ausbeute 35%.

Beispiel 19

Man löst 470 mg N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-isothiocyanat (1,4 mmol) in 10 ml Dichlormethan, gibt 2,31 ml N'-Ethyl-N,N'-dimethylethylendiamin (14 mmol) zu und rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Dann wird mit Eis verdünnt, mit Ammoniak versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid mit Dichlormethan chromatographiert und aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 415 mg 1-Ethyl-1-(2-dimethylaminoethyl)-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thioharnstoff (65% der Theorie), $[\alpha]_D = +50^\circ$ (0,5% in Chloroform).

Mit anderen Nukleophilen werden die folgenden Derivate dargestellt:

N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-thiocarbamidsäure-O-(3-dimethylaminopropyl)-ester in 14% Ausbeute, $[\alpha]_D = +40^\circ$ (0,5% in Chloroform) N-(2-Methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-dithiocarbamidsäuremethylester in 36% Ausbeute, $[\alpha]_D = +86^\circ$ (0,5% in Chloroform)