

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258497

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 03 10 86
(21) PV 2684-87
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 10 85
(P 35 35 930.7) Německá spolková republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12//
A 61 K 31/17
A 61 K 31/435
A 61 K 31/40

(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 14 04 89

(72) Autor vynálezu

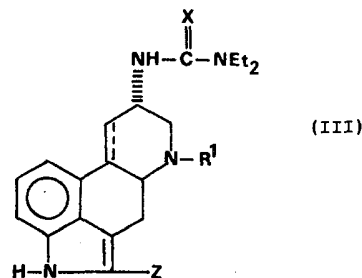
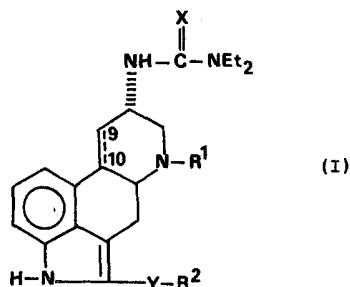
HUTH ANDREAS dr., SAUER GERHARD dr., WACHTEL HELMUT dr., ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(73) Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

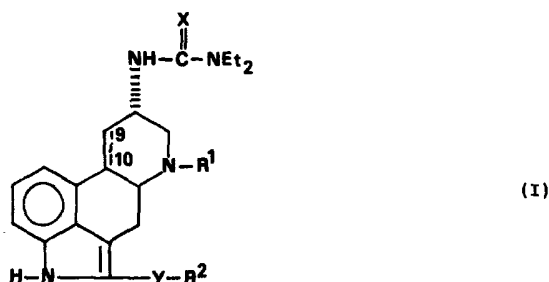
(54) Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu

Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku nebo atomy síry, R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y znamená skupinu C₂H₄, -CH=CH- nebo skupinu -C≡C-, R² znamená popřípadě alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitrilovou skupinu substituovanou fenylovou skupinu, thiofenylovou skupinu nebo pyridinylovou skupinu, Et znamená etylovou skupinu a C₉-----C₁₀ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík-uhlík, a jestliže C₉-----C₁₀ představuje jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, potom atom vodíku v poloze 10 zaujímá α-konfiguraci, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, přičemž v případě, že X znamená atom kyslíku, R¹ znamená metylovou skupinu a C₉-----C₁₀ znamená jednoduchou vazbu, potom skupina Y-R² neznámá -C₂H₄-fenyl nebo -C≡C-fenyl, vyznačující se tím, že se na deriváty ergolinu obecného vzorce III, ve kterém Z znamená atom halogenu nebo skupinu -C=CH, působí v přítomnosti katalyzátoru a báze sloučeninou obecného vzorce Hal-R² nebo HC≡C-R², kde Hal znamená atom halogenu, přičemž vždy jedna reakční složka představuje sloučeninu obsahující halogen, potom se popřípadě vazba C≡C paricálně nebo úplně hydrogenuje, deriváty močoviny se popřípadě převedou na deriváty thiomčoviny nebo/a získané sloučeniny se popřípadě převedou působením kyselin na své fyziologicky snášenlivé adiční soli s kyselinami. Vyráběné sloučeniny se používají jako léčiva.



Vynále se týká způsobu výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu dále uvedeného obecného vzorce I, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



ve kterém

- X znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Y znamená skupinu C₂H₄, -CH=CH- nebo skupinu -C≡C-,
- R² znamená popřípadě alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitrilovou skupinu substituovanou fenýlovou skupinu, thiofenýlovou skupinu nebo pyridinýlovou skupinu,
- Et znamená etylovou skupinu, a
- C₉-----C₁₀ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík=uhlík, a jestliže C₉-----C₁₀ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá alfa-konfiguraci,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, přičemž, jestliže X znamená atom kyslíku, R¹ znamená metylovou skupinu a C₉-----C₁₀ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, pak Y-R² neznamená C₂H₄-fenýlovou skupinu nebo C≡C-fenýlovou skupinu.

Alkylovými skupinami se rozumí alkylové skupiny s až 6 atomy uhlíku, přičemž výhodné jsou alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například metylová skupina, etylová skupina, isopropylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina a terc.butylová skupina.

Aromatická skupina může být substituována v libovolné poloze a to jednou nebo několikrát alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitrilovou skupinou.

Farmaceuticky přijatelnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I, které se připravují postupem podle vynálezu, jsou adiční soli s kyselinami a odvozují se od obvykle používaných kyselin. Takovými kyselinami jsou například anorganické kyseliny, jako například chlorovodíková kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, sírová kyselina, bromovodíková kyselina, jodovodíková kyselina, dusitá kyselina nebo fosforitá kyselina nebo organické kyseliny, jako například alifatické mono- nebo dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkankarboxylové kyseliny, hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo alkendikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny.

Fyziologicky nezávadnými solemi těchto kyselin jsou tudíž například sulfát, pyrosulfát

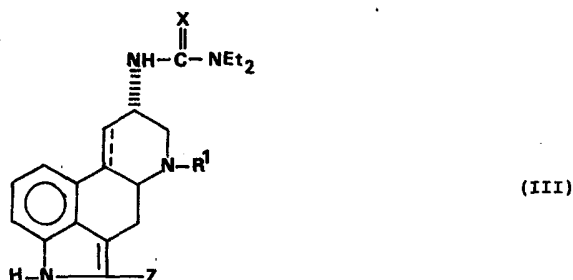
hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, nitrát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanoát, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propionát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, metylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, beta-hydroxybutyrát, glykolát, malát, tartrát, metansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát nebo naftalen-2-sulfonát.

Ve srovnání se známými ergoliny, které nejsou v poloze 2 substituovány, jako například ve srovnání s lisuridem nebo terguridem, jakož i ve srovnání s 1,1-dietyl-3-(2-fenylethinyl-6-metyl-8-alfa-ergoliny)močovinou a analogickým 2-fenetylderivátem, známými z evropské patenové přihlášky 160 842, se sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu, vyznačují centrální dopaminergní účinností.

Centrální blokádu dopaminových receptorů A je možno ilustrovat pomocí interakčního testu za použití agonisty receptorů dopaminu, tj. apomorfinu, na myších po jednorázovém předběžném intraperitoneálním podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 5 mg/kg i.p. apomorfinu). Samci myši (kmen NMRI) se předběžně ošetří podáním různých dávek látky A, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných zvířat, popřípadě nosnou látkou. O 30 minut později se všem zvířatům podá apomorfin v dávce 5 mg/kg i.p. Po 60 minutách po podání látky A popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání apomorfinu) se měří teplota v konečníku pomocí termosondy. Zatímco myši, kterým byla podána pouze nosná látka vykazují hypotermii, byl u zvířat ošetřených podáním látky A v závislosti na dávce potlačen účinek apomorfinu na pokles tělesné teploty. (A = testovaná sloučenina).

Na základě těchto farmakologických zjištění se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu používat jako neuroleptika k léčení psychos schizofrenního typu.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle tohoto vynálezu připravují tím, že se na derivát ergolinu obecného vzorce III



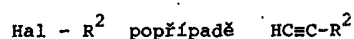
ve kterém

R^1 a X mají shora uvedený význam a

Z znamená atom halogenu nebo skupinu $-C\equiv CH$ a

Et znamená etylovou skupinu,

působí v přítomnosti katalyzátoru a báze sloučeninou obecného vzorce



ve kterých

Hal znamená atom halogenu a

R² má shora uvedený význam,

přičemž vždy jedna reakční složka představuje sloučeninu obsahující halogen,

načež se vazba C≡C popřípadě parciálně nebo zcela hydrogenuje, deriváty močoviny se popřípadě převedou na deriváty thiomčoviny nebo/a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami.

Výroba sloučenin obecného vzorce III se popisuje například v evropských patentových přihláškách č. 160 842, 56 358 a 141 387.

Reakce se provádí při teplotách od 0 °C do 120 °C, výhodně při teplotách 70 °C až 100 °C, v aprotickém rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu, N-metylpyrrolidonu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo dioxanu.

Jako katalyzátory se výhodně používají sloučeniny paladia, jako paladnaté soli nebo komplexní sloučeniny paladia. Uvést lze například octan paladnatý, trans-dichlor-bis-(tri-o-tolylfosfin)paladium(II) nebo trans-dichlor-bis-(trifenylfosfin)paladium(II) paladium(0)-tetrakis-trifenylfosfin. Katalyzátor se používá v množství od 0,01 do 0,1 mol, vztaženo na použitý 2-halogenergolin.

Reakci stimuluje přidavek triarylfosfinů. Pro etynylaci se přidávají katalytická množství jodiidu měďnatého nebo bromidu měďnatého.

Jako báze jsou vhodné sekundární a terciární aminy, jako například dimethylamin, diethylamin, piperidin, triethylamin a tri-n-butylamin.

Halogenovaná sloučenina obsahuje výhodně jod nebo brom.

2-etynylderivát se může zcela nebo parciálně hydrogenovat katalyticky aktivovaným vodíkem.

Úplná hydrogenace se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako například Raney-niklu nebo paladia na různých nosičích, jako na uhlí, při teplotě místnosti, popřípadě za zvýšeného tlaku v inertním rozpouštědle, jako například v alkoholech, jako v metanolu, etanolu, propanolu, etherech, jako dioxanu, diethyletheru, kyselinách, jako v ledové kyselině octové a podobně.

Pro parciální hydrogenaci na dvojnou vazbu se jako katalyzátorů používá například paladnatých solí otrávených chinolinem nebo pyridinem, avšak také olovem nebo také paladia na různých nosičích (Lindlarovy katalyzátory). Jako rozpouštědla slouží alkoholy nebo uhlovodíky.

Přeměna etynylderivátů na vinylderiváty se však může provádět také adicí organokovových sloučenin jako například diisobutylaluminiumhydridu DIBAL a následující hydrolýzou. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu uhlovodíky nebo ethery, jako například hexan, toluen, tetrahydrofuran, diethylether apod.

Převádění 8-alfa-močovinnových derivátů na odpovídající thiony se provádí reakcí s oxychloridem fosforečným a následující reakcí s xanthogenátem draselný. Reakce se provádí při nízkých teplotách s občasným zvýšením teploty v inertních rozpouštědlech, jako v etherech.

Za účelem tvorby farmaceuticky přijatelných solí se sloučeniny obecného vzorce I rozpustí v malém množství metanolu nebo metylenchloridu a k tomuto roztoku se přidá koncentrovaný roztok žádané kyseliny v metanolu při teplotě místnosti.

Všechny reakce se provádějí obecně pod atmosférou ochranného plynu, jako argonu nebo dusíku, částečně za zvýšeného tlaku. Východí sloučeniny jsou známy nebo se připravují o sobě známými metodami.

Postup podle vynálezu blíže objasňují následující příklady. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

P ř í k l a d 1

3-[6-metyl-2-(thien-2-ylethynyl)-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina

72 mg 3-[6-metyl-2-etinyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočoviny se zahřívá ve 2 ml dimetylformamidu se 2 ml triethylaminu, 1,5 mg jodidu měďnatého, 0,069 ml 2-jodthiofenu a 4,8 mg paladium(0)-tetrakis-trisfenylfosfinu pod atmosférou argonu 2 hodiny na teplotu 80 °C. Po odpaření se zbytek vyjme etylacetátem a získaný roztok se postupně promyje zředěným roztokem amoniaku a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po chromatografii na silikagelu za použití směsi etylacetátu a etanolu v poměru 1:1 jako elučního činidla a po překrystalování ze směsi etanolu a hexanu se získá 26 mg 3-[6-metyl-2-(thien-2-ylethynyl)-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočoviny o teplotě tání 252 až 256 °C.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

3-[6-metyl-2-(3-pyridinyletinyl)-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina, teplota tání 226 až 229 °C,

$[\alpha]_D = +124,6^\circ$ ($c = 0,215$, pyridin);

3-[2-(4-methoxyfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina, teplota tání 210 až 211 °C,

$[\alpha]_D = +118^\circ$ ($s \approx 0,2$, pyridin).

P ř í k l a d 2

3-[2-(4-kyanfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina

200 mg 3-[2-jod-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočoviny se zahřívá ve 4 ml dimetylformamidu se 4 ml triethylaminu, 4 mg jodidu měďného, 8 mg (tetrakis-tris-fenyl-fosfin)paladium(0) a 112 mg 4-kyanfenylacetylenu pod atmosférou argonu po dobu 2 hodin na teplotu 80 až 90 °C. Po odpaření se zbytek rozdělí mezi etylacetát a nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Po chromatografii na silikagelu za použití směsi metylenchloridu a etanolu v poměru 10:1 jako elučního činidla se získá 87 mg 3-[2-(4-kyanfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočoviny o teplotě tání 150 až 151 °C.

$[\alpha]_D = +139,5^\circ$ ($c = 0,2$, pyridin).

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

3-[2-(3-metylfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina,

3-[2-(2-metylfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina a

3-[2-(4-chlorfenyletinyl)-6-metyl-8-alfa-ergolinyl]-1,1-dietylmočovina.

P ř í k l a d 3

3-[2-(4-methoxyfenetyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočovina

K 50 mg 3-[2-(4-methoxyfenetyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny ve 20 ml etanolu se přidá na špičce špachtle Raney-niklu a provádí se hydrogenace při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku vodíku po dobu 1 hodiny. Po odfiltrování katalyzátoru se rozpouštědlo odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi etylacetátu a hexanu. Získá se 40 mg 3-[2-(4-methoxyfenetyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny o teplotě tání 147 až 149 °C.

$$[\alpha]_D = +4,2^\circ \quad (s = 0,2, \text{pyridin}).$$

P ř í k l a d 4

3-(9,10-didehydro-6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočovina

150 mg 2-(9,10-didehydro-2-brom-6-metyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny se zahřívá ve 2 ml dimetylformamidu s 5 mg jodidu měďného, 15 mg, (tetrakis-tris-fenylfosfin)paladia(0), 4 ml triethylaminu a 0,12 ml fenylacetyleny po dobu 6 hodin na teplotu 90 °C. Po filtraci přes silikagel se filtrát znovu zahřívá s 5 mg jodidu měďného, 15 mg tetrakis-tris-fenylfosfinpaladia(0) a 0,2 ml fenylacetyleny po dobu 3 hodin na teplotu 90 °C. Potom se reakční směs zahustí a zbytek se rozdělí mezi metylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného.

Po chromatografování na silikagelu za použití směsi metylenchloridu a etanolu v poměru 10:1 jako elučního činidla a po překrystalování ze směsi etanolu a hexanu se získá 50 mg 3-(9,10-didehydro-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny o teplotě tání 229 až 231 °C.

$$[\alpha]_D = +195,8^\circ \quad (c = 0,23, \text{pyridin}).$$

P ř í k l a d 5

3-[6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočovina

K 200 g 3-[6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny v 15 ml metylenchloridu se při teplotě -12 °C přidá 0,13 ml oxychloridu fosforečného. Směs se nechá v průběhu 1 hodiny zahřát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá po dobu 16 hodin. Po odpaření metylenchloridu se zbytek rozmíchá v etheru, směs se zfiltruje a zbytek se vysuší ve vakuu nad peletkami hydroxidu draselného. Poté se přidá roztok 245 mg xanthogenátu draselného v 15 ml acetonitrilu při teplotě -15 °C a směs se dále míchá 2 hodiny při teplotě místnosti.

Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozdělí mezi etylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Po dvojnásobném chromatografování na silikagelu nejprve za použití směsi metylenchloridu a etanolu v poměru 19:1 a podruhé za použití směsi stejných rozpouštědel v poměru 10:1 jako elučního činidla a po překrystalování ze směsi etanolu, hexanu a etylacetátu se získá 60 mg 3-[6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny o teplotě tání 219 až 220 °C.

$$[\alpha]_D = +195,8^\circ \quad (c = 0,23, \text{pyridin}).$$

Analogickým způsobem se vyrobí 3-[6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočovina.

P ř í k l a d 6

3-(6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočovina

200 mg 3-(6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny se přidá ke směsi 150 g, paladia na uhlíčitanu barnatém (10%) ve 30 ml směsi rozpouštědel sestávající z 10 dílů hexanu, 2 dílů pyridinu a 1 dílu metanolu, kterážto směs byla předběžně hydrogenována při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku, a provádí se hydrogenace až do strmého stoupání křivky. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi etylacetátu a etanolu v poměru 2:1. Po překrystalování se získá 50 mg 3-(6-metyl-2-fenetylenyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny ve formě směsi Z- a E-derivátu.

P ř í k l a d 7

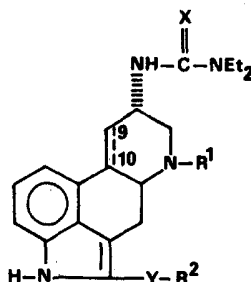
3-(6-metyl-2-E-fenetylenyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočovina

Ke 160 mg 3-(6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny se přidá pod atmosférou argonu v 15 ml absolutního toluenu 3,5 ml asi 1,2M roztoku DIBALH v toluenu. Po 10 minutách míchání při teplotě místnosti se reakční směs zahřívá 2 hodiny na teplotu 80 °C. Po ochlazení se ke směsi přidá pod atmosférou ochranného plynu 1N vodný roztok chlorovodíkové kyseliny, směs se míchá 10 minut, potom se zalkalizuje roztokem amoniaku, zfiltruje se přes silikagel a filtrát se potom dobře promyje etylacetátem. Organická fáze se vysuší, zahustí se a zbytek se překrystaluje ze směsi etylacetátu a hexanu. Získá se 89 mg 3-(6-metyl-2-E-fenetylenyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny.

$$[\alpha]_D^{25} = +123^\circ \quad (c = 0,2, \text{pyridin}).$$

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



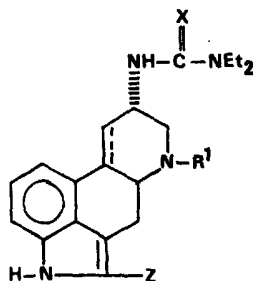
(I)

ve kterém

- X znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Y znamená skupinu C₂H₄, -CH=CH- nebo skupinu -C≡C-,
- R² znamená popřípadě alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitrilovou skupinu substituovanou fenylovou skupinu, thiofenylovou skupinu nebo pyridinylovou skupinu,
- Et znamená etylovou skupinu, a
- C₉====C₁₀ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík=uhlík,

a jestliže $C_9 \text{-----} C_{10}$ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá alfa-konfiguraci,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, přičemž, jestliže X znamená atom kyslíku, R^1 znamená metylovou skupinu a $C_9 \text{-----} C_{10}$ znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, pak $\gamma\text{-}R^2$ neznámá C_2H_4 -fenyl, vyznačující se tím, že se na deriváty ergolinu obecného vzorce III



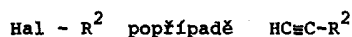
(III)

ve kterém

R^1 , X a Et mají shora uvedený význam a

Z znamená atom halogenu nebo skupinu $-C\equiv CH$,

působí v přítomnosti katalyzátoru a báze sloučeninou obecného vzorce



kde

R^2 má shora uvedený význam a

Hal znamená atom halogenu,

přičemž vždy jedna reakční složka představuje sloučeninu obsahující halogen, načež se popřípadě vazba $C\equiv C$ parciálně nebo úplně hydrogenuje, deriváty močoviny se popřípadě převedou na deriváty thiomčoviny nebo/a získané sloučeniny se popřípadě převedou působením kyseliny na své fyziologicky snášenlivé adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, $\text{Hal}-R^2$ nebo $HC\equiv C-R^2$ za vzniku

3-[6-metyl-2-(thien-2-yletynyl)-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny,

3-[6-metyl-2-(3-pyridinyletynyl)-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny,

3-[2-(4-methoxyfenyletynyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny,

3-[2-(4-kyanfenyletynyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny,

3-[2-(4-methoxyfenetyl)-6-metyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylmočoviny,

3-(9,10-didehydro-6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny,

3-[6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny]-1,1-dietylthiomčoviny a

3-(6-metyl-2-fenyletynyl-8-alfa-ergoliny)-1,1-dietylmočoviny.