

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 03916

⑤4 Nouveau procédé de production d'alcaloïdes de l'ergot de seigle.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.⁹). C 07 D 519/02.

⑫2 Date de dépôt..... 27 février 1981.

③③ ③② ③① - Priorité revendiquée : *Hongrie, 3 mars 1980, n° RI-697.*

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 4-9-1981.

⑦1 Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, Société régie selon les lois en vigueur en Hongrie, résidant en Hongrie.

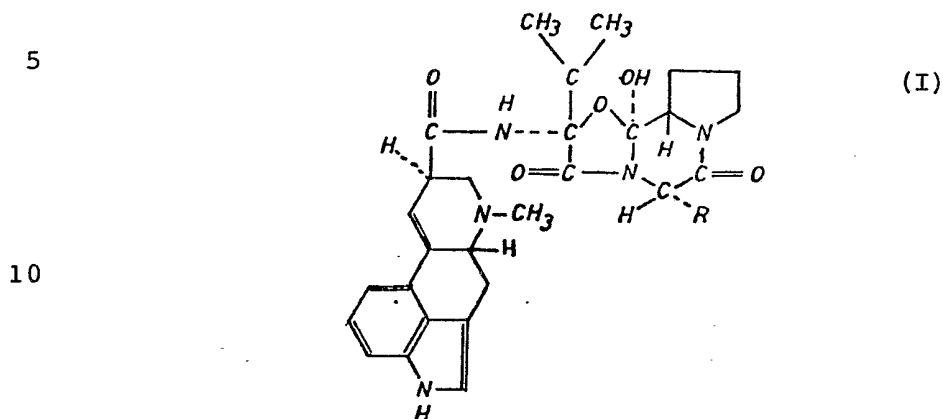
⑦2 Invention de : László Terdy, János Kiss, Arpád Trompler, István Zámbó, Zsuzsanna Földesi née Szász, Lajos Dancsi, Anna Kassai née Cziger et Mária Gazdag.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Ores,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

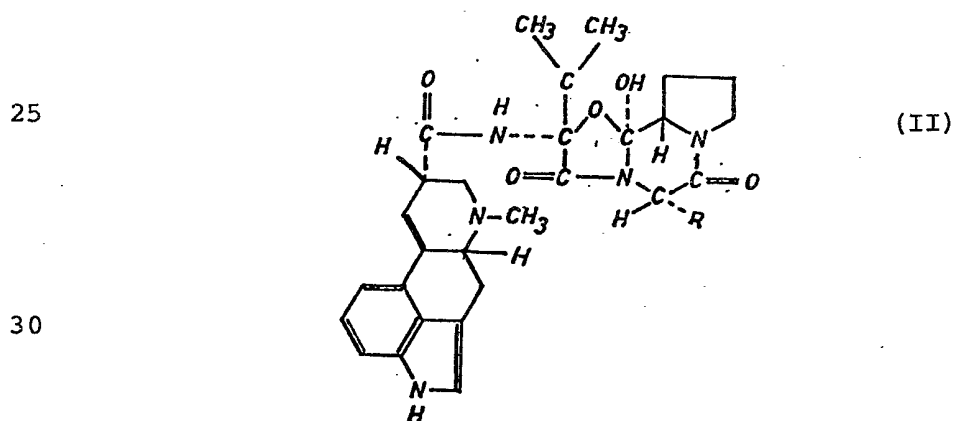
1

La présente invention concerne un procédé de production d'alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I) :



15 où R représente un groupe isopropyle, butyle secondaire ou isobutyle, ou de leurs sels ou de leurs mélanges. On obtient ces composés :

- par épimérisation, effectuée en présence de solvants organiques et d'acide, d'alcaloïdes de l'ergot de seigle qui répondent à la formule générale (II) ci-dessous, et contiennent éventuellement également des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I) :



R ayant, dans la formule (II), la même signification que dans la formule (I), ou

35 - par séparation des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I) et éventuellement de formule générale (II)

à partir d'un mélange contenant en outre, également, des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et en effectuant éventuellement une épimérisation des composés de formule générale (II).

5 Les composés de formule générale (I), c'est-à-dire l'ergocornine, l' α -ergocryptine et la β -ergocryptine ainsi que leur mélange (ergotoxine) formé avec l'ergocristine, sont utilisés en premier lieu comme agent hémostatique et comme agent contre la migraine.

10 Les composés de formule générale (II) sont les épimères C-8 inactifs des composés de formule générale (I). Ces épimères inactifs se forment lors de la production des alcaloïdes de l'ergot de seigle, en même temps que les composés actifs de formule générale (I). Pour augmenter le
15 rendement en alcaloïdes, dans les procédés de production modernes, on épimérise les composés de formule générale (II) en composés de formule générale (I) et/ou on les sépare par chromatographie ou par cristallisation fractionnée des composés actifs.

20 Lors de la production des composés de formule générale (I), on obtient fréquemment en une quantité de quelques pourcents, également des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine. Par alcaloïdes du groupe de l'ergotamine, on entend dans la présente description l'ergo-
25 tamine, l'ergosine et leurs épimères C-8, par alcaloïdes du groupe de l'ergoxine, on entend l'ergonine, l'ergoptine, l'ergostine et leurs épimères C-8. Les alcaloïdes du groupe de l'ergotamine doivent également être séparés des alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine, étant donné que selon les prescrip-
30 tions du Codex, l'ergotoxine ne doit pas contenir plus de 0,5 % d'autres alcaloïdes et au maximum pas plus de 2 % d'impuretés totales.

La présente invention a pour but de pourvoir à un procédé de séparation des alcaloïdes de l'ergot de seigle,
35 dans lequel on peut effectuer en un seul stade et de manière simple l'épimérisation des composés de formule générale (II)

en composés de formule générale (I), ainsi qu'éventuellement leur séparation des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine.

Il est connu qu'on peut épimériser les épimères
5 C-8 inactifs des alcaloïdes de l'ergot de seigle en alcaloïdes de l'ergot correspondants actifs, par action d'acides ou de sulfates déterminés.

F. Kraft [Arch.Pharm.244 336 (1906)] a épimérisé de l'ergotinine dans un mélange d'acide acétique et d'alcool
10 avec du sulfate de sodium ; F.H.Carr a épimérisé le même composé dans de l'alcool avec de l'acide phosphorique [J. Chem. Soc.337 (1907)] et a obtenu de l'ergotoxine.

Conformément au Brevet britannique n°445 325 (1935) on peut épimériser l'ergométrinine en ergométrine, en milieu
15 aqueux ou en présence d'un solvant, sous une atmosphère de gaz inerte, en utilisant de l'acide phosphorique.

A. Stoll et E. Burckhard [Zeitschrift Physiol. Chemie 250 1-7 (1937)] ont épimérisé dans de l'acide phosphorique en solution alcoolique, de l'ergocristinine en ergocristi-
20 tine. A. Stoll et A. Hofman [Helv.Chim.Acta 26 1570 (1943)] ont préparé dans des solvants organiques, des tartrates d'alcaloïdes et ont montré que les trois alcaloïdes formant l'ergotoxine peuvent être séparés l'un de l'autre par cristallisation fractionnée, sous la forme de leurs di-p-toluyltartrates.

25 Deux ans plus tard, A. Stoll [Helv.Chim.Acta 28 1283 (1945)] a publié d'autres observations concernant les sels des ergotamines. Il a préparé du phosphate d'ergotamine dans de l'alcool, du sulfate d'ergotamine dans un mélange de méthanol et d'acide acétique glacial.

30 Le Brevet hongrois n°142 095 (1951) décrit le traitement de mélanges constitués d'alcaloïdes de formule générale (I) et de leurs épimères de formule générale (II). A la solution du mélange d'alcaloïdes, préparée avec de l'acétone, on ajoute de l'acide phosphorique en solution
35 alcoolique, la quantité principale des alcaloïdes de formule générale (I) précipitant alors sous forme de phosphate,

tandis qu'on peut obtenir les alcaloïdes de formule générale (II) à partir des eaux-mères. Lorsqu'on laisse reposer les eaux-mères, environ 50 % des composés de formule générale (II) précipitent en l'espace de deux semaines, sous forme épimérisée, comme alcaloïde de formule générale (I). Lorsqu'on ajoute aux eaux-mères un peu d'iode comme catalyseur, l'épimérisation commence plus rapidement, il faut cependant également deux semaines pour obtenir un rendement acceptable.

L. Wichlinsky [Acta Poloniae Pharm. 22 (3) 327 (1965)] a épimérisé l'ergotaminine dans un mélange d'acide acétique glacial et de méthanol avec de l'acide phosphorique, de l'acide sulfurique ou de l'acide tartrique avec obtention du sel d'ergotamine correspondant.

La Demande de Brevet hongrois publiée n°RI-620 décrit un procédé d'épimérisation de paires différentes d'épimères d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, en présence de solvants organiques et de bisulfate alcalin ou de bisulfate d'ammonium.

Les procédés connus jusqu'à maintenant conviennent à la séparation ou à l'épimérisation d'une seule paire d'épimères à la fois. Lorsque le mélange d'alcaloïdes de départ contient plusieurs paires d'épimères, le rapport quantitatif des alcaloïdes individuels est modifié au cours de l'épimérisation et en premier lieu la perte en α -ergocryptine et en β -ergocryptine est très élevée. Le fait que les alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et de l'ergoxine se comportent exactement comme les composés de l'ergotoxine qui répondent aux formules générales (I) et (II) dans les milieux déjà examinés, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être séparés de ceux-ci pendant l'épimérisation, constitue en outre un problème.

La Demanderesse a trouvé à présent qu'il est également possible d'épimériser des mélanges contenant plusieurs paires d'épimères sans modification des rapports quantitatifs, avec de l'acide phosphorique ou de l'acide tartrique, de la manière connue pour les paires individuelles

d'épimères, lorsque le milieu réactionnel contient, outre des solvants organiques, également de l'eau. Lorsqu'on utilise, à la place d'acide phosphorique, un phosphate acide et un acide, à la place d'acide tartrique, un tartrate et un acide, 5 l'épimérisation a également lieu en maintenant les rapports quantitatifs. L'épimérisation est avantageusement effectuée à un pH compris entre 1,8 et 4.

La Demanderesse a également trouvé que dans ce milieu, les alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et de 10 l'ergoxine restent en solution, tandis que les alcaloïdes de formule générale (I) précipitent sous forme de sels. Les composés de formule générale (I) peuvent ainsi être séparés de cette manière des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine. La séparation est avantageusement effectuée à 15 un pH compris entre 1,8 et 5.

Lorsque le mélange d'alcaloïdes à traiter contient des composés des formules générales (I) et (II) et, en outre, également des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine, on dispose de plusieurs voies pour l'obtention 20 des composés de formule générale (I).

L'une des possibilités consiste à laisser reposer le mélange réactionnel suffisamment longtemps pour que les alcaloïdes de formule générale (II) soient épimérisés en alcaloïdes de formule générale (I). Dans ce cas, on obtient 25 les composés de formule générale (II) sous forme de composés de formule générale (I) et plus exactement sous forme de leurs sels. Dans les eaux-mères qui restent après la séparation des sels précipités, se trouvent les alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine.

30 Une autre possibilité consiste à laisser reposer le mélange réactionnel suffisamment longtemps pour que la quantité principale des composés de formule générale (I) ait précipité sous forme de sels. Les eaux-mères qui subsistent après la séparation des sels contiennent un reste d'alcaloïdes 35 de formule générale (I), ainsi que les épimères de formule générale (II) et les alcaloïdes du groupe de l'ergotamine

et/ou de l'ergoxine. Ce mode opératoire présente l'avantage que dans le premier stade, on sépare la majeure partie des composés de formule générale (I), et que la séparation proprement dite peut être effectuée avec des quantités de matières
5 plus petites et, de ce fait, avec une meilleure utilisation de la capacité de l'appareillage.

Les eaux-mères obtenues dans le deuxième mode opératoire peuvent être traitées de deux manières. Ou bien on sépare les alcaloïdes par ajustement fractionné du pH en
10 groupes d'alcaloïdes et on épimérise le groupe d'alcaloïdes de formule générale (II), ou bien on ajuste le pH des eaux-mères à une valeur comprise entre 5,5 et 10 et de préférence entre 5,5 et 7, et on épimérise le mélange constitué par des alcaloïdes des formules générales (I) et (II) ainsi que par
15 des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine, les sels des composés de formule générale (I) et des composés de formule générale (II) transformés en composés de formule (I) en raison de l'épimérisation se déposant alors sous forme de précipités, tandis que les alcaloïdes du groupe de
20 l'ergotamine et/ou de l'ergoxine restent dans les eaux-mères et peuvent être obtenus à partir de celles-ci.

L'invention a, de ce fait, pour objet un nouveau procédé de production d'alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I), dans laquelle R représente un groupe
25 isopropyle, butyle secondaire ou butyle tertiaire, ou de leurs sels ou de leurs mélanges

- par épimérisation, en présence d'un solvant organique et d'acide, d'alcaloïdes de l'ergot de seigle qui répondent à la formule générale (II) dans laquelle R a la même signification
30 que ci-dessus, et qui contiennent éventuellement également des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I), ou
- par séparation des alcaloïdes de l'ergot de seigle, de formule générale (I) et éventuellement de formule générale (II), à partir du mélange contenant en outre également des alcaloïdes
35 du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et en effectuant éventuellement l'épimérisation des composés de formule générale

(II): La caractéristique du procédé conforme à la présente invention réside en ce que :

a) dans le cas de l'épimérisation des alcaloïdes de l'ergot de seigle qui répondent à la formule générale (II), qui contiennent éventuellement également des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I), ou dans le cas de l'épimérisation et de la séparation d'un mélange contenant des alcaloïdes de l'ergot de seigle des formules générales (I) et (II) et en outre des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine,

a₁) on traite le mélange d'alcaloïdes de départ, en présence d'eau et de solvants organiques, par de l'acide phosphorique ou un mélange de phosphate acide ou de tartrate ou d'acide tartrique et d'un acide, puis on sépare, si on le désire, le solvant partiellement du mélange réactionnel et on laisse reposer le mélange réactionnel éventuellement concentré à un pH compris entre 1,8 et 4 jusqu'à l'achèvement de l'épimérisation et on sépare les composés de formule générale (I) précipités sous forme de sel et on libère, si on le désire, de manière connue en soi, les bases de formule générale (I) à partir des sels obtenus, ou

a₂) on traite le mélange d'alcaloïdes de départ, en présence d'eau et de solvants organiques, par de l'acide phosphorique ou de l'acide tartrique, on élimine éventuellement une partie du solvant du mélange réactionnel, on ajuste le mélange réactionnel à un pH compris entre 1,8 et 3,5 et on laisse ensuite reposer jusqu'à séparation de la majeure partie des composés de formule générale (I) obtenus sous forme de sels, on sépare les sels précipités et on libère, si on le désire, les bases de formule générale (I), et

a₂₁) on ajuste les premières eaux-mères obtenues lors de la séparation des sels, à un pH compris entre 5,5 et 10 et de préférence entre 5,5 et 7, et on isole le mélange précipité qui est constitué par des composés de formule générale (II) contenant également comme impuretés des alcaloïdes de formule générale (I), ainsi que par des alcaloïdes du groupe de l'ergo-

tamine et/ou de l'ergoxine et on traite, si on le désire, conformément à la variante du procédé a₁, ou

a₂) on ajuste le pH des premières eaux-mères obtenues lors de la séparation des sels à une valeur qui est supérieure à
5 la valeur de pH ajustée lors de l'exécution de la variante a₂
et qui est avantageusement comprise entre 1,9 et 4,0, et en particulier entre 2,1 et 4,0, et on sépare la fraction précipitée contenant principalement des alcaloïdes de l'ergoxine, puis on ajuste alors le pH des deuxièmes eaux-mères à une
10 valeur comprise entre 2,5 et 5,5 et de préférence entre 3,5 et 5,5, et on sépare la fraction précipitée contenant principalement des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et on traite, si on le désire, conformément à la variante du
procédé a₁, la fraction constituée principalement par des
15 alcaloïdes de formule générale (II), obtenue à partir de la troisième eau-mère, ou

b) dans le cas de la séparation d'un mélange de composés de formule générale (I) et d'alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine, on traite le mélange d'alcaloïdes
20 de départ, en présence de solvant organique et d'acide, par de l'acide phosphorique ou de l'acide tartrique ou par un mélange d'un phosphate acide ou de tartrate et d'un acide, on élimine éventuellement partiellement le solvant du mélange réactionnel, on ajuste le pH du mélange réactionnel éventuel-
25 lement concentré à une valeur comprise entre 2 et 5 et on laisse reposer le mélange jusqu'à ce que les composés de formule générale (I) aient précipité sous la forme de leurs sels, puis on sépare alors les sels et on libère, si on le désire, de manière connue en soi, les bases à partir des sels.

30 Comme composés de départ, pour le procédé conforme à l'invention, les mélanges d'alcaloïdes suivant entrent en ligne de compte :

- des mélanges d'alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et de composés de formule générale (I) ;
- 35 - des mélanges des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et de composés des formules générales (I et

- II) ;
- des mélanges des composés des formules générales (I) et II) ;
- des composés de formule générale (II).

5 Le mélange des alcaloïdes de départ peut éventuellement encore contenir d'autres substances organiques qui sont d'origine végétale ou qui proviennent de la fermentation.

Le milieu réactionnel est constitué, dans le procédé conforme à l'invention, par des solvants organiques, 10 de l'eau et par l'acide épimérisant ou formant un sel. Comme solvants organiques entrent en ligne de compte des alcanols comprenant de 1 à 4 atomes de carbone (méthanol, éthanol), ou leurs esters formés avec des acides carboxyliques inférieurs saturés (acétate d'éthyle ou de butyle), ainsi que 15 des cétones aliphatiques comprenant de 3 à 8 atomes de carbone (par exemple l'acétone, la méthylisobutylcétone) ou des hydrocarbures (par exemple l'hexane, l'heptane, le benzène, le toluène, le xylène, l'essence, l'éther de pétrole, etc...) ou le tétrachlorure de carbone. Les solvants énumérés peuvent 20 être présents en mélange avec des amides ou des sulfoxydes, par exemple du formamide, du diméthylformamide ou du sulfoxyde de diméthyle. Ces derniers solvants peuvent aussi être utilisés seuls.

Le milieu réactionnel contient, conformément à 25 l'invention, un solvant organique et de l'eau. La quantité d'eau est comprise entre 10 et 95 % et de préférence entre 50 et 80 %.

Comme réactifs d'épimérisation ou de formation d'un sel, on utilise en premier lieu l'acide phosphorique 30 ou l'acide tartrique. Lorsque le mélange de départ contient également des alcanolides de formule générale (II), les acides agissent aussi bien comme agents d'épimérisation que comme agents desalification. Lorsque le mélange de départ ne contient pas d'alcaloïdes de formule générale (II), le 35 rôle de l'acide se limite à la formation de sels, tandis qu'il se forme des sels des composés de formule générale (I)

faiblement solubles dans le milieu réactionnel. Pour la formation d'un sel, les deux acides mentionnés sont identiquement appropriés. Dans le cas où l'acide sert également à l'épimérisation, l'acide phosphorique est plus approprié. Dans le cas de l'utilisation d'acide tartrique
5 comme agent d'épimérisation, il est avantageux d'augmenter son efficacité par addition d'un autre acide, avantageusement par addition d'un acide carboxylique aliphatique inférieur, de préférence d'acide acétique.

10 Comme acide phosphorique, on peut aussi utiliser un phosphate acide en présence d'un acide. On utilise avantageusement des phosphates acides d'un métal alcalin ou du phosphate acide monoammoniaque. Au lieu d'un mélange d'acide tartrique et d'un autre acide, on peut aussi utiliser un
15 mélange d'un tartrate alcalin et d'un acide organique, de préférence d'acide acétique.

On dissout ou on met en suspension les mélanges d'alcaloïdes de départ dans le milieu réactionnel. La solubilité des composés de formule générale(I) et de leurs sels
20 dans le milieu réactionnel devient plus faible lorsqu'on ajoute de l'eau. Le mélange d'alcaloïdes de départ est avantageusement dissous dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants, on ajoute le réactif d'épimérisation ou de salification à la solution et on ajoute de
25 l'eau et on réalise ensuite la sursaturation de la solution en ce qui concerne les sels des composés de formule générale(I). Ceci a lieu, sauf pour les amides et les sulfoxydes, en premier lieu par élimination du solvant organique par évaporation ou extraction.

30 La solubilité des sels des composés de formule générale(I) dépend également du pH du milieu. Lorsqu'on opère avec des solutions concentrées, il est avantageux de séparer les sels des composés de formule générale(I)
dans la zone inférieure de la gamme de pH indiquée, tandis que dans le cas de solutions moins concentrées, la
35

séparation est plus avantageuse au voisinage de la limite supérieure de la gamme de pH indiquée.

On peut également procéder en dissolvant le mélange d'alcaloïdes dans le mélange du réactif d'épimérisation (ou de salification) et d'un amide (ou d'un sulfoxyde) et en ajoutant ensuite seulement l'eau au mélange réactionnel.

Les sels des composés de formule générale(I) sont séparés du mélange réactionnel par cristallisation. Eventuellement, on évapore partiellement le mélange réactionnel avant la cristallisation.

Si on le désire, on peut libérer la base (le mélange de bases) à partir du sel obtenu, de manière connue en soi. Ceci a lieu avantageusement dans un mélange d'eau et de chloroforme en ajustant le pH à 8 environ.

On détermine par chromatographie la composition du mélange de bases d'alcaloïdes de l'ergot de seigle (Appareil de chromatographie Varian 8500 LC, adsorbant : "Lichrosorb" S 1 60 5 : agents d'élution : n-hexane, chloroforme et acétonitrile dans un rapport de 7:1,5:1,5 : vitesse d'écoulement : 100 ml/h ; longueur d'onde de détecteur : 280 nm).

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1

Comme matière de départ, on utilise 10 g du mélange suivant d'alcaloïdes de l'ergot de seigle : 53 % en poids (0,0094 mole) d'ergocorninine, 24 % en poids (0,0042 mole) d'ergocryptinine, 13 % en poids (0,0023 mole) de β -ergocryptinine et 10 % de substances végétales non identifiées. On dissout le mélange dans un mélange de 100 ml de méthanol, 2 ml (0,00345 mole) d'acide phosphorique en solution aqueuse à 85 % et de 6 ml de formamide. On ajoute 50 ml d'eau à la solution. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite à 50°C à un volume de 40 ml et on laisse alors reposer à température ambiante pendant 7 jours à l'obscurité. On sépare les cristaux précipités par filtration, on lave deux fois avec 10 ml d'eau et on sèche sous vide à 40°C. Le mélange de bases libéré à partir des sels a la composition suivante :

- . 48 % en poids d'ergocornine,
- . 22% en poids d' α -ergocryptine,
- . 12 % en poids de β -ergocryptine.

L'utilisation des alcaloïdes : 94 % (mélange de phosphates : 10,3 g).

Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de bases :
 $[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$ (c = 1, chloroforme).

EXEMPLE 2

On dissout 10 g d'un mélange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle présentant la composition suivante : 39 % en poids (0,00692 mole) d'ergocornine, 15 % en poids (0,00263 mole) d' α -ergocryptine, 3 % en poids (0,000520 mole) de β -ergocryptine, 27 % en poids (0,00479 mole) d'ergocorninine, 2 % en poids de β -ergocryptinine et 7 % en poids de substances non identifiées d'origine végétale, dans un mélange de 100 ml d'acétone, de 7 ml de formamide et de 6 ml (0,104 mole) d'acide phosphorique en solution aqueuse à 85 %. On ajoute 100 ml d'eau à la solution. Ensuite, on concentre le mélange sous pression réduite à

un volume de 50 ml. On laisse reposer le mélange concentré pendant 3 heures à 80°C, ensuite pendant 24 heures à la température ambiante. On isole le produit de la manière décrite dans l'Exemple 1. On obtient 9,8 g d'un
 5 mélange de phosphates des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Le mélange de bases qu'on libère à partir du mélange précité a la composition suivante :

61 % en poids d'ergocornine,
 20 % en poids d' α -ergocryptine,
 10 4 % en poids de β -ergocryptine.

Utilisation des alcaloïdes : 98 %

Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de bases :

$$[\alpha]_D^{20} = -185^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroforme}).$$

EXEMPLE 3

15 Comme matière de départ, on utilise 10 g d'un mélange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle qui présente la composition suivante : 39 % en poids (0,00619 mole) d'ergocornine, 15 % en poids (0,00260 mole) d' α -ergocryptine, 3 % en poids (0,000520 mole) de β -ergocryptine,
 20 27 % en poids (0,00479 mole) d'ergocorninine, 7 % en poids (0,00122 mole) d' α -ergocryptinine, 2 % en poids (0,00035 mole) de β -ergocryptinine et 7 % de substances non identifiées d'origine végétale. On dissout le mélange à la température ambiante dans un mélange de 100 ml de
 25 méthanol et de 8 ml d'acide acétique glacial. On ajoute à la solution sous agitation, 7,76 g (0,00647 mole) de phosphate acide monosodique et on agite le mélange réactionnel à 35-40°C pendant 2 heures. Ensuite, on ajoute 80 ml d'eau au mélange et on évapore à 50°C sous vide
 30 jusqu'à obtention d'un volume de 70 ml. On laisse reposer le mélange concentré à la température ambiante pendant 24 heures. Ensuite, on sépare le produit obtenu, de la manière décrite dans l'Exemple 1. On obtient 10,6 g de mélange de phosphates. Le mélange de bases d'alcaloïdes
 35 de l'ergot de seigle qu'on libère à partir du mélange de

phosphates, a la composition suivante :

- 61 % en poids d'ergocornine,
- 20 % en poids d' α -ergocryptine,
- 5 % en poids de β -ergocryptine.

5 Utilisation des alcaloïdes : 98 %

Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de bases :

$$[\alpha]_D^{20} = -183^\circ \quad (c = 1, \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 4

10 Comme matière de départ, on utilise 10 g d'un mélange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle qui a la composition suivante : 45 % en poids (0,00798 mole d'ergocornine, 23 % en poids (0,00402 mole) d' α -ergocryptine, 12 % en poids (0,0021 mole) de β -ergocryptine et 20 % de substances non identifiées d'origine végétale. On met le mélange en suspension à la température ambiante dans un mélange de 100 ml de méthanol et de 10 ml d'acide acétique glacial. Sous agitation, on ajoute 11 g (0,081 mole) de phosphate monopotassique et on agite le mélange à 40°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 80 ml d'eau au mélange et on concentre sous vide à 45°C à un volume de 70 ml. On laisse reposer le mélange concentré à la température ambiante pendant 24 heures. On sépare le produit obtenu de la manière décrite dans l'Exemple 1. On obtient 11,9 g d'un mélange de phosphates des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Le mélange de bases qu'on en libère a la composition suivante :

- 37 % en poids d'ergocornine,
- 19 % en poids d' α -ergocryptine,
- 10 % en poids de β -ergocryptine.

30 Utilisation des alcaloïdes : 18 %.

Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de bases

$$[\alpha]_D^{20} = -186^\circ \quad (c = 1, \text{chloroforme}).$$

EXEMPLE 5

35 Comme matière de départ, on utilise 10 g d'un mélange de bases qui présente la composition suivante :

15

45 % en poids (0,00798 mole d'ergocornine, 25 % en poids (0,00437 mole) d' α -ergocryptine, 10 % en poids (0,00175 mole) de β -ergocryptine, 4 % en poids (0,000698 mole) d'ergotamine et 16 % de substances non identifiées d'origine végétale. On met le mélange en suspension dans un mélange de 100 ml de méthanol et de 3,5 ml de formamide. On ajoute à la suspension, sous agitation, 2,45 g (0,0163 mole) d'acide d-tartrique et 100 ml d'eau. On concentre le mélange réactionnel sous vide jusqu'à 30 ml, à une température maximale de 30°C et ensuite, on laisse reposer pendant 2 heures à -5°C. On sépare le produit obtenu, de la manière décrite dans l'Exemple 1. On obtient 10,45 g de mélange de tartrates des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Le mélange de bases qu'on libère à partir de ce mélange de sels a la composition suivante :

41 % en poids d'ergocornine,
 22 % en poids d' α -ergocryptine,
 9,1 % en poids de β -ergocryptine,
 0,2 % en poids d'ergotamine.

Utilisation des alcaloïdes : 94 %
 Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de base :
 $[\alpha]_D^{20} = -185^\circ$ (c = 1, chloroforme).

EXEMPLE 6

Comme matière de départ, on utilise 10 g d'un mélange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle obtenu par fermentation et ayant la composition suivante : 38 % en poids (0,00674 mole) d'ergocornine, 23 % en poids (0,00402 mole) d' α -ergocryptine, 12 % en poids (0,00209 mole) de β -ergocryptine, 18 % en poids (0,0312 mole) d'ergonine et 9 % en poids d'impuretés non identifiées. On dissout le mélange dans 500 ml d'acétate d'éthyle. On extrait la solution une fois avec 100 ml, ensuite 4 fois avec chaque fois 20 ml d'un mélange de formamide/eau/acide phosphorique dans un rapport de 10:87:3 à un pH de 1,8. On réunit les phases aqueuses et on extrait l'acétate d'éthyle de la phase aqueuse par addition de 50 ml de tétrachlorure de

carbone. On ajuste le pH de la phase aqueuse débarrassée de l'acétate d'éthyle, en agitant énergiquement, à l'aide d'ammoniaque concentrée à 3,5. Les phosphates des alcaloïdes d'ergotoxine commencent immédiatement à se sépa-
 5 rer et après un repos de 10 heures à 5°C, la majeure partie a pratiquement précipité. On lave deux fois avec 20 ml d'eau le mélange de sels précipité et ensuite on sèche sous vide à 40°C maximum. Les eaux-mères obtenues lors de la filtration sont mises de côté en vue de leur traitement
 10 ultérieur. On obtient 8,9 g d'un mélange de phosphates dans lequel les bases se répartissent comme suit :

- 45 % en poids d'ergocornine,
- 26 % en poids d' α -ergocryptine,
- 15 % en poids de β -ergocryptine,
- 15 1 % en poids d'ergonine.

Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de base :

$$[\alpha]_D^{20} = -183^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroforme}).$$

Le pH des eaux-mères est ajusté à 7 avec de l'ammo-
 niaque concentrée, on filtre le précipité obtenu, on le
 20 lave deux fois avec 20 ml d'eau et on le sèche sous vide à 40°C maximum. On obtient 2,28 g d'un mélange de bases contenant principalement des alcaloïdes du groupe de l'ergoxine, ayant la composition suivante :

- 72 % d'ergonine,
- 25 7 % d'ergocornine
- 4 % d' α -ergocryptine
- 2 % de β -ergocryptine.

EXEMPLE 7

Comme matières de départ, on utilise 10 g d'un mé-
 30 lange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle obtenu par fermentation et ayant la composition suivante : 15 % (0,00266 mole) d'ergocornine, 11 % (0,00192 mole) d' α -ergocryptine, 17 % (0,003 mole) de β -ergocryptine, 6 % (0,0016 mole) d'ergocorninine, 9 % (0,00105 mole) d' α -ergocryptinine,
 35 2 % (0,00035 mole) de β -ergocryptinine, 7 % (0,00122 mole)

d'ergotamine, 4 % (0,000698 mole) d'ergotamine, 5 %
 (0,000869 mole) d'ergonine, 3 % (0,00052 mole) d'ergoninine,
 2 % (0,000354 mole) d'ergoptine, 8 % (0,00142 mole)
 d'ergoptinine et 11 % d'impuretés non identifiées. On dis-
 5 sout le mélange dans un mélange de 100 ml de méthanol,
 de 5 ml de diméthylformamide et de 6 ml d'acide phospho-
 rique concentré en solution aqueuse. On ajoute 400 ml d'eau
 à la solution. Ensuite, on concentre le mélange sous pres-
 sion réduite à 40°C maximum jusqu'à un volume de 300 ml.
 10 On ajuste le pH de la solution qui cristallise, à 3,
 ensuite on agite le mélange à 0°C pendant 20 heures. On
 sépare les cristaux par filtration, on les lave deux fois
 avec 20 ml d'eau et on sèche sous vide à 40°C maximum. Les
 eaux-mères obtenues après filtration des cristaux sont mi-
 15 ses de côté en vue de leur traitement ultérieur.

On obtient 5,62 g d'un mélange de phosphates des
 alcaloïdes de l'ergot de seigle. Les bases sont présen-
 tes dans le rapport suivant dans ce mélange :

20 29 % d'ergocornine
 22 % d' α -ergocryptine
 31 % de β -ergocryptine
 0,5 % d'ergotamine
 0,5 % d'ergonine
 0,3 % d'ergoptine.

25 Pouvoir rotatoire spécifique du mélange de bases :
 $[\alpha]_D^{20} = -181^\circ$ (c = 1, chloroforme).

A partir des eaux-mères, on obtient de la manière
 décrite dans l'Exemple 6, 4,48 g d'un mélange d'alcaloïdes
 contenant principalement des dérivés du groupe de l'ergo-
 30 tamine et de l'ergoxine et ayant la composition suivante :

35 9 % d'ergotamine,
 8 % d'ergotaminine,
 8 % d'ergonine,
 8 % d'ergoninine,
 7 % d'ergoptine,

18

- 13 % d'ergoptinine,
 2 % d'ergocornine,
 7 % d'ergocorninine,
 1 % d' α -ergocryptine,
 5 16 % d' α -ergocryptinine,
 1 % de β -ergocryptine,
 2 % de β -ergocryptinine.

EXEMPLE 8

Comme matière de départ, on utilise 10 g d'un mé-
 10 lange d'alcaloïdes de l'ergot de seigle obtenu par fermenta-
 tion et ayant la composition suivante : 25 % (0,00443
 mole) d'ergocornine, 3 % (0,000530 mole) d'ergonine,
 2 % (0,000350 mole) d'ergoptine, 8 % (0,00140 mole)
 d'ergocorninine, 15 % (0,00266 mole) d' α -ergocryptinine,
 15 7 % (0,00120 mole) de β -ergocryptinine, 2 % (0,000360 mole)
 d'ergoninine, 2 % (0,000360 mole) d'ergoptinine et 12 %
 d'impuretés non identifiées. On dissout le mélange dans un
 mélange de 40 ml de formamide et de 5 ml d'acide phospho-
 20 rique concentré. Après dissolution de toute la matière,
 on ajoute 400 ml d'eau. On ajuste le pH de la solution
 à 3 à l'aide d'ammoniaque concentrée en agitant énergi-
 quement. On laisse reposer la solution contenant le pré-
 cipité à 0°C pendant 3 heures. Ensuite on sépare par fil-
 25 tration le produit solide obtenu, on le lave deux fois
 avec 20 ml d'eau et on sèche sous vide à 40°C maximum. On
 obtient 5,82 g du mélange de phosphates des alcaloïdes
 de l'ergot de seigle. Les bases y sont présentes dans le
 rapport suivant :

- 40 % d'ergocornine
 30 21 % d' α -ergocryptine
 17 % de β -ergocryptine
 2 % d'ergoxine et d'ergotamine comme impuretés.

On traite les eaux-mères obtenues lors de la sépa-
 ration par filtration du mélange de phosphates, de la ma-
 35 nière décrite dans l'Exemple 6. On obtient 4,82 g d'un

mélange contenant principalement des composés de formule générale (II) et des alcaloïdes du groupe de l'ergoxine.

Le mélange a la composition suivante :

	2 % d'ergocornine
5	2 % d' α -ergocryptine
	2 % de β -ergocryptine
	5 % d'ergonine
	4 % d'ergoptine
	14 % d' α -ergocorninine
10	29 % d' α -ergocryptinine,
	13 % de β -ergocryptinine,
	4 % d'ergoninine,
	5 % d'ergoptinine.

On épimérise 10 g de ce mélange et on sépare des
 15 alcaloïdes du groupe de l'ergoxine, en procédant comme
 suit. On dissout les 10 g dans un mélange de 100 ml de
 méthanol, 2 ml d'acide phosphorique aqueux à 85 % et 6 ml
 de formamide. A cette solution, on ajoute 150 ml d'eau.
 On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite
 20 à 50°C jusqu'à un volume de 100 ml et on laisse alors
 séjourner pendant 7 jours à l'obscurité. On sépare par
 filtration les cristaux précipités, on les lave deux fois
 avec 10 ml d'eau et on sèche à 40°C. On obtient 6,46 g
 d'un mélange de phosphates des alcaloïdes de l'ergot de
 25 seigle. Les bases sont présentes dans le rapport sui-
 vant :

	21 % d'ergocornine
	42 % d' α -ergocryptine
	19 % de β -ergocryptine
30	2 % d'alcaloïdes de l'ergoxine.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se
 limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisa-
 tion et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus expli-
 cite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent
 35 venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre,
 ni de la portée, de la présente invention.

dans laquelle R a la même signification que ci-dessus, contenant éventuellement également des alcaloïdes de l'ergot de formule générale (I), ou

5 - par séparation des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule générale (I) et éventuellement de formule générale II à partir d'un mélange contenant en outre également des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et en effectuant éventuellement une épimérisation des composés de formule générale (II),

10 lequel procédé est caractérisé en ce que :

a) dans le cas de l'épimérisation des alcaloïdes de l'ergot de formule générale (II) contenant éventuellement aussi des alcaloïdes de l'ergot de seigle de formule (I) ou dans le cas de l'épimérisation et de la séparation d'un mélange
15 contenant des alcaloïdes de l'ergot des formules générales (I) et (II) et en outre des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine, on traite le mélange d'alcaloïdes de départ en présence d'eau et de solvants organiques

20 a₁) par de l'acide phosphorique ou un mélange de phosphate acide ou de tartrate ou d'acide tartrique et d'un autre acide, puis on élimine éventuellement partiellement le solvant du mélange réactionnel et on laisse reposer le mélange réactionnel éventuellement concentré,
25 à un pH compris entre 1,8 et 4 jusqu'à la fin de l'épimérisation et on sépare les composés de formule générale (I) précipités sous la forme de leurs sels et on libère, si on le désire, à partir des sels obtenus, les bases de formule générale (I) de manière connue en soi,

30 a₂) ou par de l'acide phosphorique ou de l'acide tartrique, puis on élimine éventuellement le solvant partiellement du mélange réactionnel, on ajuste le mélange réactionnel éventuellement concentré à un pH compris entre 1,8 et 3,5 et on laisse ensuite reposer jusqu'à précipitation
35 de la quantité principale des composés de formule

générale(I) obtenus sous forme de sels, on sépare les sels précipités et on libère, si on le désire, les bases de formule générale(I), et si on le désire,

5 a₂₁) on ajuste les premières eaux-mères obtenues lors de la séparation des sels, à un pH compris entre 5,5 et 10 et de préférence entre 5,5 et 7, et on isole le mélange précipité qui est constitué par des composés de formule générale(II) contenant également comme impuretés des alcaloïdes de formule générale(I), ainsi que par
10 des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine et, si on le désire, on traite selon la variante de procédé a₁, ou

a₂₂) on ajuste le pH des premières eaux-mères obtenues par séparation des sels, à une valeur qui est supérieure à celle du pH ajusté dans la variante a₂ et qui
15 est avantageusement comprise entre 1,9 et 4,0, et en particulier entre 2,1 et 4,0 et on sépare la fraction précipitée contenant principalement des alcaloïdes du groupe de l'ergoxine, puis on ajuste ensuite le pH des deuxièmes eaux-mères à 2,5-5,5 et de préférence à 3,5-5,5, et
20 on sépare la fraction précipitée contenant principalement des alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et on traite ensuite, si on le désire, selon la variante de procédé a₁, la fraction constituée principalement par des alcaloïdes
25 de formule générale(II), obtenue à partir de la troisième eau-mère, ou

b) dans le cas de la séparation d'un mélange de composés de formule générale I et d'alcaloïdes du groupe de l'ergotamine et/ou de l'ergoxine, on traite le mélange
30 d'alcaloïdes de départ en présence de solvants organiques et d'acide par de l'acide phosphorique ou de l'acide tartrique ou un mélange d'un phosphate acide ou de tartrate et d'un autre acide, on élimine éventuellement partiellement le solvant du mélange réactionnel, on ajuste le pH
35 du mélange réactionnel éventuellement concentré, à 2-5,

on laisse reposer le mélange jusqu'à ce que les composés de formule(I) aient précipité sous la forme de leurs sels, on sépare alors les sels et, si on le désire, on libère de manière connue les bases à partir des sels.