



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264295

(13) B2

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 457/04

(21) PV 4791-87.I
(22) Přihlášeno 26 06 87
(30) Právo přednosti od 27 06 86
HU 2690/86

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

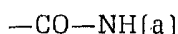
MEGYERI GÁBOR dr. ing., KEVE TIBOR dr., KOVÁCS LAJOS ing.,
STEFKÓ BÉLA dr., BOGSCH ERIK ing., KASSAI ANNA, TRISCHLER
FERENC dr., SZEPESI GÁBOR dr. ing., GAZDAG MÁRIA dr.,
BUDAPEŠT (HU)

(73)
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., BUDAPEŠT (HU)

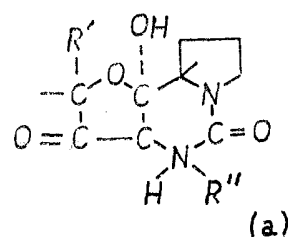
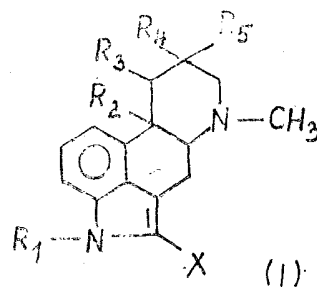
(54) Způsob přípravy derivátů 2-brom- α -ergokryptinu

(57) Řešení se týká způsobu přípravy 2-brom- α -ergokryptinu obecného vzorce I, kde X znamená brom, R₁ znamená vodík, R₂ a R₃ tvoří společně další vazbu a R₄ znamená vodík, R₅ znamená skupinu vzorce



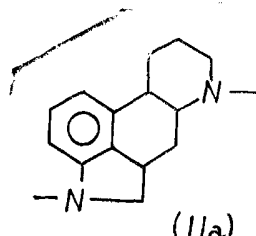
kde R' znamená isopropyllovou skupinu a R'' znamená isobutylovou skupinu a jejich adičních solí s kyselinami halogenací α -ergokryptinu nebo jeho adičních solí s kyselinami nebo surové směsi bází, která vedle α -ergokryptinu obsahuje ještě další ergotalkaloidy nebo jejich adiční soli s kyselinami. Halogenace se provádí systémem, který tvoří dimethylsulfoxid, trialkylbromsilan nebo triarylbromsilan a popřípadě bromovodík, při teplotě místnosti. Získané 2-halogenované deriváty se popřípadě rozdělí a/nebo se převedou na své adiční soli s kyselinami.

Připravené sloučeniny obecného vzorce I mají cenné farmakologické účinky, popřípadě mohou být cennými meziprodukty při výrobě takových sloučenin.



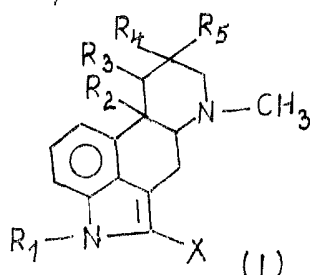
Vynález se týká způsobu přípravy ergolinových derivátů halogenovaných v poloze 2. Týká se nového způsobu halogenace v poloze 2 ergot-alkaloidů a jejich derivátů.

Vynález se zakládá na poznatku, že ergot-alkaloidy obsahující strukturální jednotku vzorce IIa



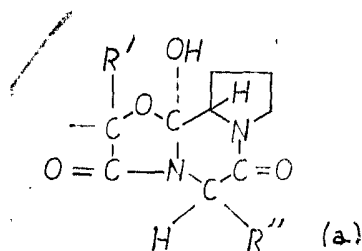
a jejich deriváty (dále označované jako ergolinové deriváty) se mohou halogenovat v poloze 2 ve velmi vysokém výtěžku a selektivně za použití systému tvořeného dimethylsulfoxidem, trialkylhalogensilanem nebo triarylhalogensilanem a popřípadě halogenovodíkem.

Vynález se tudíž týká nového způsobu přípravy částečně známých a částečně nových ergolinových derivátů halogenovaných v poloze 2 obecného vzorce I



kde

- X znamená brom,
- R1 znamená vodík,
- R2 společně s R3 tvoří další chemickou vazbu a
- R4 znamená vodík,
- R5 znamená skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NH}(a)$



kde

- R' znamená isopropylovou skupinu a
- R'' znamená isobutylovou skupinu

a jejich adičních solí s kyselinami halogenací α -ergokryptinu nebo jeho adičních solí s kyselinami, nebo halogenací surové směsi bází, která vedle α -ergokryptinu obsahuje ještě další ergotalkaloidy nebo jejich adiční soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se halogenuje systém, který tvoří dimethylsulfoxid, trialkylbromsilan nebo triaryl-bromsilan a popřípadě bromovodík, při teplotě místnosti a získané 2-halogenované deriváty se popřípadě rozdělí, s výhodou chromatograficky a/nebo se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami.

2-brom- α -ergokryptin a analogické sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmakologicky účinnými látkami, popřípadě meziprodukty pro jejich přípravu.

Tak sloučeniny obecného vzorce I, kde R1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo acylovou skupinu a R5 hydroxymethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}$ nebo $-\text{CH}_2\text{X}$, které jsou zčásti novými halogenovanými lysergolovými nebo elymoklavinovými deriváty, vykazují velmi příznivé neuroleptické a antihypoxické působení. (Pro objasnění nomenklatury se uvádí: chemicky je lysergol 8-hydroxymethyl-6-methyl-9-ergolen a elymoklavin je 8-hydroxymethyl-6-methyl-8-ergolen.) Farmakologické působení známých sloučenin, patřících do této skupiny, bylo prvně popsáno v evropské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 0 208 447. Dále byly popsány sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R1 atom vodíku alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu nebo substituovanou acylovou skupinu, R2 spolu s R3 nebo R3 spolu s R4 vytváří chemickou vazbu a R5 znamená hydroxymethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}$ nebo $-\text{CH}_2\text{X}$ (kde R a X mají shora uvedený význam) a jejich farmakologické působení.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R1 znamená methylovou skupinu, R3 a R4 atom vodíku, R2 methoxyskupinu a R5 skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}$, kde R znamená 5-bromnikotioylovou skupinu, jsou v poloze 2 halogenované nicergolinové deriváty zlepšující kognitivní funkci mozku a vykazující antihypoxické působení. Farmakologické vlastnosti halogenovaných nicergolinových derivátů a nového 2-chlornicergolinu a 2-jodnicergolinu byly poprvé popsány v belgické zveřejněné přihlášce vynálezu číslo 904 957. (Autoři shora uváděných patentových spisů jsou též jako tohoto spisu.)

Ze sloučenin obecného vzorce I obsahujících atom vodíku, jakožto skupinu R1 a R4 a skupinu $-\text{CO}-\text{NH}(a)$, jakožto R5, přičemž R2 spolu s R3 vytváří chemickou vazbu, je nejhodnotnější sloučeninou 2-brom- α -ergokryptin, který je užitečný při léčení hyperprolaktinaemie.

Další 2-halogenované ergolinové deriváty obecného vzorce I, jsou hodnotnými me-

ziprodukty pro přípravu farmakologicky účinných látek, jako jsou v poloze 2 halogenované nicergoliny (2-halogennicergoliny), 2-brom- α -ergokryptin a další sloučeniny.

Tak zvané „peptidové alkaloidy“, kde jak R_1 , tak R_4 znamenají atom vodíku, R_2 spolu s R_3 vytváří chemickou vazbu a R_5 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$, jsou rovněž známými ergotovými alkaloidy (Albert Hofmann: „Die Mutterkornalkaloide“, 1964). Dihydroderiváty „peptidových alkaloidů“ obsahující atom vodíku, jakožto skupiny R_1 , R_2 , R_3 a R_4 a skupinu obecného vzorce $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$, jakožto R_5 , se mohou připravovat hydrogenací přírodních peptidových alkaloidů, například způsobem popsaným v americkém patentovém spise č. 2 086 559.

Způsob přípravy 1-methyllysergolu a 1-methylelymoklavinu,

Při způsobu podle vynálezu se jako výchozích látek může používat čistých derivátů ergolinu. Způsobem podle vynálezu se dá však postupovat i tehdy, jestliže se použije tak zvané surové alkaloidové směsi obsahující četné ergolinové alkaloidy nebo jejich soli, jakožto výchozích látek.

V případě sloučenin obecného vzorce II obsahujících skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$ nebo methoxykarbonylovou skupinu jakožto R_5 , je možná rovněž „ininová“ diastereomerní forma. Jestliže se jakožto výchozí látka použije těchto sloučenin, pak vhodně halogenovaná „ininová“ sloučenina obecného vzorce I se získá a pak se převádí na vhodnou „inovou“ formu.

Halogenaci ergotových alkaloidů v poloze 2 poprvé popsal F. Toxler a A. Hofmann [Helv. Chim. Acta, **40**, 2160 (1957)]. Tito autoři halogenovali tak zvané peptidové alkaloidy N-halogensukcinimidem.

Podle belgického patentového spisu číslo 858 633 se alkaloidy klavinového typu chlorují za použití thionylchloridu a komplexu bortrifluordetherátu.

Halogenace klavinových alkaloidů a způsob přípravy nových v poloze 2 halogenovaných derivátů klavinu jsou popsány v maďarském patentovém spise autorů vynálezu číslo 190 920 a jsou také zveřejněny v evropské zveřejněné přihlášce vynálezu číslo 208 447, přičemž se chlorování provádí za použití dimethylsulfoxidu nasyceného plyným chlorovodíkem nebo terciárním butylchlornanem v bezvodém tetrahydrofuranu; bromování nebo jodování se provádí elementárním bromem nebo jodem nebo N-bromsukcinimidem nebo jodsukcinimidem.

Ze sloučenin obecného vzorce I, halogenovaných v poloze 2 ergolinového skeletu, je obecně známa, terapeuticky účinná látka 2-brom- α -ergokryptin obsahující skupinu obecného vzorce $-\text{CO}-\text{NH}-(a)$ jakožto R_5 , přičemž R' znamená isopropylovou skupinu a R'' znamená isobutylovou skupinu, jak R_1 , tak R_4 znamenají atom vodíku, R_2 a R_3 vytvářejí dohromady chemickou vazbu

a X znamená atom bromu. Pro přípravu 2-brom- α -ergokryptinu jsou známy četné způsoby.

Způsob přípravy 2-brom- α -ergokryptinu je poprvé popsán ve švýcarském patentovém spise číslo 507 249, podle kterého se α -ergokryptin bromuje. Reakce se provádí za použití mírného bromačního prostředku, například N-bromftalimidu, N-bromsukcinimidu, N-bromkaprolaktamu nebo dioxanbromového komplexu v inertním rozpouštědle při teplotě 10 až 80 °C. Vhodnými inertními, apolárními rozpouštědly jsou například dioxan, acetonitril a dichlormethan. Bromace se provádí po dobu 70 minut až 6 hodin. Jakkoliv se bromačního prostředku používá ve velkém nadbytku, bylo zjištěno, při zkoušení popsaného způsobu, že reakce není selektivní a že část výchozího materiálu nezreaguje. Kromě toho je tato bromační reakce doprovázena vznikem velkého počtu rozkladných produktů, přičemž se vytvářejí nedefinovatelné, tmavé a dehtovité produkty. Nezreagovaná výchozí látka a vedlejší produkt se musejí od 2-brom- α -ergokryptinu oddělovat sloupcovou chromatografií. Odstraňování velkého objemu rozpouštědla je zdlouhavým procesem, přičemž se produkt zabarvuje. Ve shora uvedených patentových spisech se neuvádějí výtěžky; zkouškami se však není zjistilo, že množství nezreagovaného α -ergokryptinu kolísá mezi 20 až 30 %.

Podle německého patentového spisu číslo 2 752 532 se α -ergokryptin bromuje v prostředí inertního plynu, například dusíku, za použití pyrrolidondibromidhydrobromidu nebo N-bromsacharinu v cyklickém etheru v přítomnosti radikálového iniciátoru při teplotě místnosti nebo při poněkud vyšší teplotě. Ze surového reakčního produktu se bromovaná sloučenina může izolovat toliko sloupcovou chromatografií za použití specifického adsorbentu. Bromace se provádí při teplotě mezi 55 °C a teplotou místnosti. Reakce trvá 30 minut při teplotě 50 °C, reakční směs se však při teplotě místnosti musí udržovat po dobu dvou dnů, aby reakce plně proběhla. Podle příkladů v uvedeném patentovém spise je výtěžek této reakce 78 až 87 %. Při reprodukci popisovaných příkladů se však nepodařilo dosáhnout takových výtěžků: jakkoliv se při reakci spotřebuje výchozí α -ergokryptin, vytváří se 20 až 30 % neznámých vedlejších produktů a 5 až 10 % 2-brom- α -ergokryptinu vedle žádaného 2-brom- α -ergokryptinu. Tyto vzniklé nežádoucí sloučeniny se mohou od žádaného 2-brom- α -ergokryptinu oddělit toliko za použití shora uvedené chromatografie.

Souhrnně lze tedy říci, že běžným nedostatkem shora uvedených způsobů přípravy je dlouhá reakční doba, nekvantitativní výtěžek žádaného produktu bromovaného a skutečnost, že žádaný bromovaný produkt se musí čistit sloupcovou chromatografií,

kteřá je jen velice obtížně realizovatelná v průmyslovém měřítku.

Mnohem výhodnější způsob byl popsán pro přípravu 2-brom α -ergokryptinu v belgickém patentovém spise autorů vynálezu číslo 904 897, podle kterého se α -ergokryptin bromuje v bezvodém dimethylsulfoxidu za použití plynného bromovodíku při teplotě místnosti. Ve srovnání se způsoby bromování, známými ze stavu techniky, probíhá tento bromační postup v mnohem kratší době a selektivně v poloze 2 ergolinového skeletu. Nedostatkem tohoto způsobu, který poskytuje velmi dobré výtěžky v laboratoři, je skutečnost, že pro průmyslové měřítko vyžaduje zařízení se zvláštním těsněním a ze zvláštního materiálu, jelikož je reakční prostředí agresivní v důsledku přítomnosti silné kyseliny. Dalším nedostatkem tohoto způsobu je skutečnost, že bromování se může provádět za vysokých výtěžků toliko za definovaného obsahu vody; v přítomnosti většího množství vody, než je tento limit, je selektivita bromační reakce zastíněna nežádoucí oxidační reakcí. Proto provádějí se bromace ve velkých objemech vyžaduje realizace reakce za výhodných podmínek odstraňování vody vznikající při reakci, jakož také vody obsažené v systému, vyžaduje přidání zařízení a v technologickém měřítku se tato reakce velmi obtížně provádí na rozdíl od jednoduchého provádění v laboratorním měřítku.

Úkolem vynálezu je vypracovat selektivní způsob halogenace, která by se výhodně mohla používat pro halogenaci v poloze 2 ergolinového skeletu ve srovnání s halogenačními způsoby, známými ze stavu techniky.

Novým způsobem podle vynálezu se ergolinové deriváty selektivně halogenují za použití nového halogenačního systému, který je tvořen dimethylsulfoxidem, trialkylhalogensilanem nebo triarylhalogensilanem a popřípadě halogenovodíkem. V literatuře nebyly nalezeny žádné zprávy, podle kterých by se vytvářela vazba uhlík-halogen přímo z vazby uhlík-vodík za použití trialkylhalogensilanové nebo triarylhalogensilanové sloučeniny.

Je známo, že se shora uvedených halogensilanů může používat v chemii cukrů pro vytváření vazby uhlík-halogen rozštěpením předem vytvořené acetoxyskupiny [Chem. Ber. **113**, 3075 (1980)]. Podle uvedeného literárního pramene se rovněž používá trimethyljodsilanu a trimethylbromsilanu. Při této reakci se používá inertních rozpouštědel, například toluenu, reakce trvá několik hodin a vyžaduje vysokou teplotu, například přibližně 80 °C.

Podle amerického patentového spisu č. 3 992 422 se steroidy chlorují nebo bromují za použití trialkylchlorsilanu nebo triarylbromsilanu. Vazba uhlík-halogen se vytváří rozštěpením předem vytvořeného acylového derivátu,

Podle J. W. Gillarda a M. Israele (Tetrahedron Letters, **22**, 513) se anomerní glykosylacetáty bromují trimethylbromsilanem. Při této reakci se vytváří vazba uhlík-halogen rovněž po rozštěpení vazby uhlík-kyslík.

Při způsobu podle vynálezu se ergolinové deriváty selektivně halogenují v poloze 2, přičemž se vytváří přímo vazba uhlík-halogen z vazby uhlík-vodík. Halogenace se provádí za použití nadbytku dimethylsulfoxidu jak vypočteno pro použitý trialkylhalogensilan nebo triarylhalogensilan a popřípadě za použití halogenovodíku. Při této reakci nelze považovat dimethylsulfoxid za inertní rozpouštědlo. Může se používat vhodných trialkylhalogensilanů, kterými jsou například trimethylchlorsilan, triethylchlorsilan, tri-(n-propyl)chlorsilan, tri-(n-butyl)chlorsilan nebo tri-(n-butyl)bromsilan nebo tri-(n-butyl)jodsilan, s výhodou však trimethylchlorsilan, trimethylbromsilan nebo trimethyljodsilan; nebo se může používat triarylhalogensilanů, kterými jsou například trifenylchlorsilan, trifenylbromsilan nebo trifenyljodsilan. Vhodnými halogenovodíky jsou chlorovodík, bromovodík nebo jodovodík v množství přibližně 0,1 až 1 ekvivalent podle výpočtu na mol výchozího alkaloidu. Za použití těchto reakčních činidel je selektivita halogenační reakce vyšší a rychlost reakce vzrůstá.

Ve srovnání se shora uvedenými způsoby, známými ze stavu techniky, je způsob podle vynálezu mimořádně výhodný; halogenace probíhá při teplotě místnosti za velmi krátkou dobu, v 5 až 20 minutách; halogenační systém vytváří velmi mírné reakční podmínky; pro provádění reakce není proto nutné žádné zvláštní zařízení. Další velikou výhodou způsobu podle vynálezu je skutečnost, že reakce je mnohem méně citlivá na obsah vody v dimethylsulfoxidu, což je zvláště výhodné z hlediska průmyslového využití.

Halogenační reakce podle vynálezu, která je vysoce selektivní a probíhá bez vedlejších reakcí, poskytuje výtěžek 90 až 95 procent; proto je zpracování a čištění směsi jednoduché a není zapotřebí žádného chromatografického dělení, čemuž se nebylo možno vyhnout při způsobech známých ze stavu techniky.

Při způsobu podle vynálezu se halogenace provádí tímto způsobem: při teplotě místnosti:

Do dimethylsulfoxidu se přidá 6 až 12 ekvivalentů jednoho ze shora uvedených trialkylhalogensilanů nebo triarylhalogensilanů jak vypočteno pro počet molů výchozího alkaloidu nebo směsi alkaloidů. Reakční směs se míchá v prostředí inertního plynu, jako jsou například argon nebo dusík, po dobu 5 až 15 minut. Pak se roztok výchozí látky v dimethylsulfoxidu přidá do shora uvedené směsi a míchá se po dobu 5

až 20 minut. V případě, kdy se při halogeno-
načním procesu používá také halogenovo-
díku, absorbuje se množství přibližně 0,1
až 1 ekvivalent vhodného plynného halo-
genovodíku podle výpočtu pro počet molů
výchozího alkaloidu nebo směsi alkaloidů
v dimethylsulfoxidu a takto získaný roztok
halogenovodíku v dimethylsulfoxidu se při-
dává do rozpouštědla před přidáním trialkyl-
halogensilanu nebo triarylhalogensilanu. Po
ukončení reakce, která se kontroluje chro-
matografií v tenké vrstvě, se směs vlije do
vody, hodnota pH směsi se upraví na 8 až
9 přidáním zásady, například hydroxidu
sodného, hydrogenuhlíčitanu sodného nebo
hydroxidu amonného, s výhodou hydroxidu
amonného, a pak se produkt extrahuje do
organického rozpouštědla nemísitelného s
vodou, jako jsou například chlorované uhlo-
vodíky, nebo aromatické uhlovodíky, s vý-
hodou do dichlormethanu. Organická fáze
se vysuší bezvodým síranem sodným nebo
hořečnatým a odpaří se. Popřípadě se zby-
tek čistí překrystalováním nebo chromato-
grafií.

V případě použití výchozích látek obec-
ného vzorce II, kde R₅ znamená skupinu
vzorce —CO—NH—(a) nebo karboxylovou
skupinu, se může získat „ininová“ diaste-
reomerní forma. Jestliže se při způsobu po-
dle vynálezu jakožto výchozí látky použije
„ininová“ diastereomerní forma nebo suro-
vé alkaloidová směs, popřípadě obsahující
„ininovou“ formu vedle „inové“ formy, pak
se halogenované „ininové“ deriváty mohou
převádět na terapeuticky účinnou „inovou“
formu epimerizací v kyselém prostředí ná-
sledujícím způsobem.

Směs v poloze 2 halogenovaných inových
a ininových zásad nebo směs různých v po-
loze 2 halogenovaných ininových zásad se
rozpustí ve směsi obsahující aceton a me-
thanol, pak se přidá ledová kyselina octo-
vá a kyselina fosforečná do získaného ho-
mogenního roztoku. Pak se reakční směs
zahřívá, nechá se stát přes noc, odfiltrují
se vysrážené „2-halogen-inové“ krystaly a
promyje se acetonem. Matečný louh spolu
s acetonovým promývacím roztokem se od-
paří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí
v 5% roztoku kyseliny vinné, vyčeří se ak-
tivovaným uhlím, zfiltruje se a hodnota pH
roztoku se nastaví na 8 až 9 přidáním hy-
droxidu amonného. Vysrážená „2-halogenini-
nová“ zásada nebo směs zásad se odfiltru-
je, promyje se vodou, vysuší se a podrobí
se druhé epimerizaci shora popsaným způ-
sobem. Epimerizace se několikrát opakuje,
přičemž se ostatně může také provádět před
halogenací.

Zásada se uvolní z formy fosfátové soli
„2-halogeninové formy“ tímto způsobem.
Sůl se rozpustí ve směsi obsahující kyselí-
nu octovou, aceton a vodu a hodnota pH
roztoku se upraví na 8 až 9 přidáním ro-
ztoku hydroxidu draselného. 2-halogeninová

zásada se izoluje extrakcí dichlormetha-
nem.

Jestliže se jakožto výchozí látky použije
surové směsi alkaloidů nebo jejich soli, izo-
luje se získaná směs 2-halogenovaných al-
kaloidů ve formě zásady. Žádaný 2-haloge-
novaný alkaloid se oddělí od ostatních de-
rivátů 2-halogenovaného alkaloidu použi-
tím chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce I, získané v
kterémkoliv stupni způsobu podle vynále-
zu, se mohou popřípadě převádět na své a-
diční soli s kyselinou. Tato příprava soli se
může provádět v inertním rozpouštědle, na-
říklad v alifatickém alkoholu s 1 až 6 ato-
my uhlíku nebo v dipolárním aprotickém
rozpuštědle, například v etheru nebo v ace-
tonu tak, že se zásada obecného vzorce I
rozpustí v rozpouštědle a přidá se vhodná
kyselina nebo roztok kyseliny ve stejném
rozpuštědle do shora uvedeného roztoku
až do dosažení mírně kyselé hodnoty pH.
Vysrážená adiční sůl s kyselinou se oddělí
z reakční směsi vhodným způsobem, napří-
klad filtrací.

2-brom- α -ergokryptin se může převádět
na farmaceutické prostředky mísením s běž-
nými netoxickými, inertními, pevnými nebo
kapalnými nosiči a/nebo pomocnými pro-
středky, kterých se běžně používá pro en-
terální nebo parenterální podávání. Jakož-
to nosičů se může například používat vo-
dy, želatiny, laktózy, škrobu, pektinu, stea-
rátu hořečnatého, kyseliny stearové, mastku,
rostlinných olejů, jako podzemnicového ne-
bo olivového oleje a podobných látek. Účin-
ná látka se může formulovat na běžné far-
maceutické prostředky, zvláště na jejich pev-
né formy, jako jsou zaoblené nebo hranaté
tablety, dražé, kapsle, například želatinové
kapsle, pilulky, čípky a podobné formy.

Množství účinné látky může kolísat ve
velmi širokých mezích, s výhodou se jich
používá v množství přibližně 25 mg až 1 g.
Prostředky mohou popřípadě obsahovat běž-
ně používané farmaceutické přísady, napří-
klad konzervační činidla, stabilizátory, smá-
čedla, emulgátory a podobné látky.

Farmaceutické prostředky obsahující
sloučeninu obecného vzorce I, připravenou
způsobem podle vynálezu, se mohou přípra-
vovat běžnými způsoby, například v přípa-
dě pevných prostředků proséváním, míse-
ním, granulací a slisováváním složek. Pro-
středky se mohou podrobovat dalším ope-
racím, například sterilizaci, používaným
běžně ve farmaceutickém průmyslu.

Vynález blíže objasňují následující pří-
klady praktického provedení, které ho však
nijak neomezuji.

Příklad 1

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Přidá se 1,3 ml trimethylbromsilanu (6

ekvivalentů, vypočteno pro α -ergokryptin, který se má bromovat) do 40 ml bezvodého dimethylsulfoxidu a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Po přidání 1 g (0,001739 mol) α -ergokryptinu se směs míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut, pak se vlije do 200 ml ledové vody a hodnota pH se upraví na 8 až 9 přidáním vodného amoniaku. Vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 50 ml dichlormethanu, pak se spojené organické fáze promyjí třikrát vždy 30 ml 10% roztoku chloridu sodného. Dichlormethanový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se na objem 10 ml za sníženého tlaku. Zbytek se vede sloupcem oxidu hlinitého, zvlhčeného 10 g směsí dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1:1. První frakce o objemu 50 ml (obsahující 2-brom- α -ergokryptin) se odpaří k suchu, zbytek se rozpustí v 10 ml dichlormethanu, pak se přidá 30 ml diisopropyletheru do zbytku a zkoncentruje se na poloviční objem za tlaku okolí. Bílá, krystalická sraženina se odfiltruje, promyje se a usuší se, čímž se získá žádaná sloučenina v množství 1,06 g (0,001617 molu, 93 % teorie); teplota tání je 218 °C; teplota tání je 218 °C; $[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ ($c = 1$, dichlormethan).

Příklad 2

Příprava 2-brom- α -ergokryptinmethansulfonátu

Přidá se 30 ml methylethylketonu do roztoku 1,06 g (0,001617 molu) 2-brom- α -ergokryptinové zásady v 20 ml dichlormethanu. Po přidání vypočteného množství (molárního ekvivalentu) methansulfonové kyseliny (0,152 g) se oddělí krystalická sraženina, která se promyje 5 ml methylethylketonu a vysuší se, čímž se získá žádaná methylsulfonátová sůl v množství 1,1 g (0,001466 molu, 90,6 % teorie); teplota tání je 192 až 196 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ ($c = 1$, dichlormethan — methanol v poměru 1:1).

Příklad 3

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Způsobem podle příkladu 1 se bromuje 1 gram α -ergokryptinfosfátu 2,0 ml trimethylbromsilanu. Po izolaci se získá žádaná zásada v množství 0,9 g (0,001359 molu, 91,5 procenta teorie); teplota tání je 218 °C $[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ ($c = 1$, dichlormethan).

Příklad 4

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Přidá se 9,1 ml trimethylbromsilanu do

1 000 ml bezvodého dimethylsulfoxidu a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut; pak se přidá 10 g směsí zásad α -ergokryptin a ergosin, která obsahuje 64,2 procenta α -ergokryptinové zásady a 28,46 procenta ergosinové zásady, 2,78 % α -ergokryptinové zásady a 1,96 % ergosininové zásady. Míchá se po dobu 20 minut, pak se směs vlije do 5 litrů ledové vody a hodnota pH se upraví na alkalickou až do 8 až 9 přidáním vodného amoniaku. Směs se extrahuje třikrát vždy 500 ml dichlormethanu, organická fáze se spojí a promyjí se třikrát vždy 200 ml 10% roztoku chloridu sodného. Dichlormethanová fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelovém sloupci za použití ethylacetátu jakožto elučního činidla, čímž se získá žádaná sloučenina v množství 6,3 g (0,00967 molu, 87 % teorie) (jak vypočteno pro výchozí směs); teplota tání je 218 °C; a 2,9 g (0,0046 molu, 89 %) 2-bromergosinu o teplotě tání 183 až 185 °C.

Příklad 5

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Způsobem podle příkladu 3 se bromuje 10 g směsí α -ergokryptinfosfátu a ergosinfosfátu (obsahující 48,9 % α -ergokryptinové zásady, 1,9 g α -ergokryptinové zásady, 28,2 % ergosinové zásady a 1,3 % ergosininové zásady) 20 ml trimethylbromsilanu a žádaná sloučenina se izoluje v množství 4,7 gramu (0,007243 molu, 85 % teorie); teplota tání je 218 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -195^\circ$ ($c = 1$, dichlormethan).

Příklad 6

Příprava 2-brom- α -ergokryptinu

Způsobem podle příkladu 3 se bromuje 1 g α -ergokryptinové zásady 1,4 ml trimethylbromsilanu. Žádaná sloučenina se izoluje v množství 1,0 g (0,00151 molu, 87 % teorie); teplota tání je 173 až 184 °C, $[\alpha]_D^{20}$ se rovná $+143^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

Příklad 7

Příprava 2-brom- α -ergokryptinoxalátu

Roztok 0,14 g (1,01 ekvivalentu) kyseliny šťavelové ve 4 ml ethanolu se přidá do roztoku 1 g 2-brom- α -ergokryptinu v 10 ml ethanolu za míchání. Krystalická sraženina se odfiltruje, promyje se a vysuší se, čímž se získá žádaný oxalát v množství 0,9 g (98 procent teorie); teplota tání je 183 až 185 °C, ($c = 1$, pyridín).

Příklad 8

Epimerizace 2-brom- α -ergokryptininu

Do roztoku 2 g 2-brom- α -ergokryptininu v 9,0 ml acetonu a 1,0 ml methanolu se přidá 0,4 ml ledové kyseliny octové a 0,2 ml koncentrované kyseliny fosforečné při teplotě místnosti a za míchání. Pak se míchá při teplotě 55 °C po dobu tří hodin a nechá se stát přes noc, pak se krystalická sraženina odfiltruje, promyje se třikrát vždy 10 ml acetonu a vysuší se, čímž se získá 2-brom- α -ergokryptinfosfátu v množství 1,94 g (0,00258 molu, 74 % teorie); teplota tání je 191 až 194 °C.

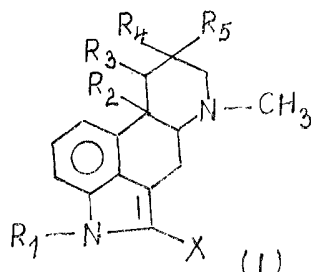
Izolace sekundárního produktu (druhé

generace) 2-brom- α -ergokryptinfosfátu se provádí tímto způsobem:

Matečný louh a acetonový promývací roztok se spojí a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 15 ml 5% roztoku kyseliny vinné, vyčeří se 0,5 g aktivovaného uhlí, odfiltruje se a aktivované uhlí se promyje dvakrát vždy 4 ml 5% roztoku kyseliny vinné. Hodnota pH filtrátu se upraví na 8 až 9 přidáním vodného amoniaku, vysrážená zásada se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 10 ml vody a vysuší se. Epimerizace se provádí způsobem popsaným v příkladu 41, čímž se získá 0,3 g (0,0004 molu, 11,5 % teorie) 2-brom- α -ergokryptinfosfátu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů 2-brom- α -ergokryptinu obecného vzorce I



kde

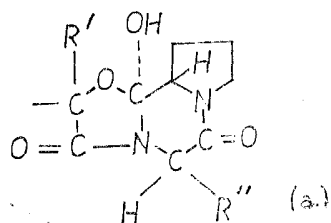
X znamená brom,

R1 znamená vodík,

R2 společně s R3 tvoří další chemickou vazbu a

R4 znamená vodík,

R5 znamená skupinu $-\text{CO}-\text{NH}(a)$



kde

R' znamená isopropylovou skupinu a

R'' znamená isobutylovou skupinu,

a jejich adičních solí s kyselinami, halogenací α -ergokryptinu nebo jeho adičních solí s kyselinami nebo surové směsi bází, která vedle α -ergokryptinu obsahuje ještě další ergotalkaloidy nebo jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se halogenuje systémem, který tvoří dimethylsulfoxid, trialkylbromsilan nebo triaryl bromsilan a popřípadě bromovodík, při teplotě místnosti

a získané 2-halogenované deriváty se popřípadě rozdělí, s výhodou chromatograficky a/nebo se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako trialkylsilan použije trimethylbromsilan.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako triaryl bromsilan použije trifenylbromsilan.