

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

132 017

Patent dodatkowy
do patentu _____

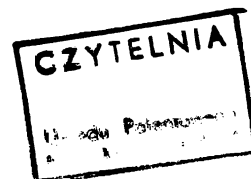
Zgłoszono: 11.06.80 (P. 234751)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 13.09.82

Opis patentowy opublikowano: 1986 03 31

Int. Cl.³ C07D 519/02



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: SANDOZ Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub rodnik benzyłowy, R_3 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, R_5 oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 razem tworzą wiązanie pojedyncze, albo każdy z symboli R_6 i R_7 oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

We wzorze 1 symbol R_1 oznacza przykładowo rodnik metylowy lub izopropylowy, R_2 oznacza przykładowo rodnik benzyłowy, korzystnie oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3 lub 4 atomach węgla. R_3 oznacza przykładowo rodnik n-propylowy lub izopropylowy, korzystnie rodnik metylowy. Symbol R_4 korzystnie oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 korzystnie tworzą wiązanie.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci dwóch grup izomerów, mianowicie związków o konfiguracji 8R i związków o konfiguracji 8S. Korzystnymi są związki o wzorze 1 z konfiguracją 8R.

W szwajcarskim opisie patentowym nr 588 485 opisano wytwarzanie szerokiej klasy substratów, obejmując pośród innych związków związki o wzorze 1 z konfiguracją 8R, w których R_3 oznacza rodnik metylowy, a R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru. W tym opisie patentowym nie został jednak wymieniony żaden peptydoalkaloid sporyszu podstawiony w położeniu 2. Poza tym dla tej klasy związków nie wspomniano o możliwości stosowania terapeutycznego.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny i ich soli addycyjnych z kwasami polega na tym, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, a R_8 oznacza dający się redukować do grupy metylowej rodnik o wzorze 3, w którym R_9 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzyłowy, R_{10} oznacza atom wodoru lub grupę $-S-R_{11}$, w której R_{11}

oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik benzylowy, albo razem z R_9 stanowią grupę o wzorze $-(CH_2)_n-$, przy czym n oznacza liczbę 2 lub 3, grupę $-CH_2-S-CH_2-$ lub grupę o wzorze 9 i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

Redukcję można prowadzić na znanej drodze, przykładowo na drodze katalitycznej, przy czym jako katalizator szczególnie odpowiedni jest nikiel Raney'a o średniej aktywności. Reakcję tę można prowadzić w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, korzystnie w środowisku mieszaniny aceton-dwumetyloformamid.

Redukcję tę przeprowadza się korzystnie w temperaturze pokojowej, co jest możliwe po wstępnej obróbce niklu Raney'a.

W tych łagodnych warunkach np. ewentualnie obecne wiązanie podwójne w położeniu 9,10 szkieletu kwasu lizergowego prawie nie zostaje naruszone.

Wstępna obróbka katalizatora z niklu Raney'a następuje np. w ten sposób, że wodną zawiesinę tego katalizatora częściowo zastępuje się mieszaniną aceton-dwumetyloformamid.

Redukcję można też prowadzić za pomocą odpowiedniego reduktora, takiego jak borowodorek sodowy, wodorek litowoglinowy i podobne wodorki, w obecności soli metalu, takich jak sole miedzi, cynku, tytanu i niklu itp., w środowisku protonowego lub aprotonowego rozpuszczalnika. Szczególnie odpowiednim okazał się być wytworzony in situ borek niklu w glikolu etylenowym.

Korzystnymi rodnikami R_8 są grupy 1,3-ditienyl-2-owe i 2-/1,3/-ditiolanowe.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób wyodrębnić i oczyszczać.

W przypadku gdy związki o wzorze 1 są nienasycone w położeniu 9, 10, to otrzymuje się je w postaci mieszanin izomerów 8R i 8S, które można rozdzielać na znanej drodze, przykładowo na drodze chromatograficznej. Izomery 8R i 8S można epimeryzować w znany sposób, np. przez traktowanie kwasami.

Wolne zasady można przekształcać w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie. Dla tworzenia soli odpowiednimi kwasami są np. kwas chlorowodorowy, siarkowy, maleinowy, fumarowy i winowy.

Substraty o wzorze 2 można wytwarzać w ten sposób, że sól addycyjną z kwasem związku o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane poddaje się kondensacji z reaktywną pochodną kwasową związku o wzorze 5, w którym R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 5 uzyskuje się na drodze reakcji związku o wzorze 6, w którym R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 7, w którym R_8 ma wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę łatwo odszczepialną za pomocą lub bez pomocy kwasów Lewis'a, taką jak atom chloru, niższa grupa alkoksylowa lub rodnik o wzorze 8, w którym n ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę przeprowadza się np. w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, takiego jak chloroform lub chlorek metylenu. Reakcję tę może ewentualnie prowadzić w obecności kwasu Lewis'a, takiego jak czterochlorek tytanu. Korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze od -10°C do $+40^\circ\text{C}$.

Jako związki o wzorze 7 stosuje się np. 2-metoksy-1,3-ditiolan, 2-chloro-1,3-ditian lub 1,2-bis-/1,3-ditiolanylo-2-tio/-etan. Dwa pierwsze ze wskazanych związków wytwarza się korzystnie in situ. Stosowanie wytworzonego in situ 2-chloro-1,3-ditianu [J.Org.Chem. 44, 1847 (1979)] umożliwia wprowadzenie funkcyjnej grupy 1,3-ditienylowej w łagodnych warunkach bez obecności kwasu Lewis'a.

Jeżeli nie stosuje się kwasu Lewis'a, to można otrzymać związki o wzorze 2, dokonując wprowadzenia grupy R_8 już po kondensacji pochodnej kwasu lizergowego (związek o wzorze 5, w którym R_8 oznacza atom wodoru) z aminocyklolem o wzorze 4.

O ile wytwarzanie substratów nie zostało podane, to albo są one znane, albo mogą być wytwarzane znanymi metodami albo metodami analogicznymi do przedstawionych w opisie.

Związki o wzorze 1 nie zostały dotąd opisane w literaturze. W próbach na zwierzętach wykazują one interesujące właściwości farmakologiczne i przeto mogą być stosowane jako środki lecznicze.

Zwłaszcza wykazują te związki działanie stymulujące receptory dopaminy.

Te nowe substancje ze względu na swe właściwości dopaminergiczne mogą znaleźć zastosowanie do leczenia parkinsonizmu.

Ponadto związki według wynalazku wykazują działanie powstrzymujące wydzielanie prolaktyny i stąd też mogą znaleźć zastosowanie np. do leczenia akromegalii.

Wykazują one także czynność psychostymulującą i podwyższającą czujność. Są one dlatego wskazane przy uszkodzeniach naczyń mózgowych, przy stwardnieniu naczyń mózgu, przy niewydolności mózgu lub przy utracie świadomości z powodu urazów czaszki.

Poza tym związki według wynalazku wykazują czynność przeciwdepresyjną i dlatego mogą być stosowane jako leki przeciwdepresyjne.

Wreszcie wykazują one czynność tonizującą naczynia, a do tego efekty ośrodkowe i wywierają wpływ na parametry krążenia obwodowego i ośrodkowego. Stąd też mogą one znaleźć zastosowanie w przypadku leczenia migren i dolegliwości ortostatycznych lub w profilaktyce zakrzepicy.

Wprowadzenie grupy metylowej w położenie 2 znanych związków daje niespodziewany efekt w wielostronnym i silnie zaznaczonym działaniu farmakologicznym. Przykładowo działanie hamujące wydzielanie prolaktyny nowych związków jest 10–50-krotnie wyższe, niż związków znanych. Uwidocznione jest to w poniższym zestawieniu, w którym wartości ED_{50} odnoszą się do testu na hamowanie implantacji u szczura.

Związek	ED_{50} (mg/kg)
-ergoksyptyna	1,15
2-metylo- $\mathcal{L}$ -ergokryptyna	0,14
9,10-dwuwodoro- $\mathcal{L}$ -ergokryptyna	4,8
9,10-dwuwodoro-2-metylo- $\mathcal{L}$ -ergokryptyna	0,11

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można mieszać z konwencjonalnymi, farmakologicznie dopuszczalnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami oraz z ewentualnie innymi substancjami pomocniczymi i aplikować doustnie lub pozajelitowo. Mogą one być podawane doustnie jako tabletki, dyspergowalne pudry, granulaty, kapsułki, syropy, zawiesiny, roztwory i eliksiry, a pozajelitowo jako roztwory lub zawiesiny, np. jako wyjałowione roztwory wodne do wstrzykiwań. Doustne preparaty mogą zawierać jeden lub kilka dodatków, takich jak środki słodzące, środki polepszające smak, barwniki i środki konserwujące, w celu sporządzenia smacznego preparatu o estetycznym wyglądzie. Tabletki mogą zawierać substancję czynną zmieszaną z konwencjonalnymi, farmakologicznie dopuszczalnymi środkami pomocniczymi, np. z obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan potasowy, węglan sodowy, laktoza i talk, ze środkami ułatwiającymi granulowanie lub rozkruszającymi tabletkę, takimi jak skrobia lub kwas alginowy, ze środkami wiążącymi, takimi jak skrobia lub żelatyna, ze środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezu, kwas stearynowy i talk. Tabletki te można powlekać znanymi metodami, by opóźnić rozpad i resorpcję w przewodzie żołądkowo-jelitowym i by aktywność mogła rozszerzyć się na dłuższy okres czasu. Również w zawiesinach, syropach i eliksirach substancja czynna może być zmieszana z substancjami pomocniczymi, praktykowanymi przy sporządzaniu takich preparatów, np. ze środkami ułatwiającymi sporządzanie zawiesin, takimi jak metylceluloza, tragakant i alginian sodowy, ze zwilżaczami, takimi jak lecytyna, stearynian polioksyetylenowy i sorbitanomonoleinian polioksyetylenowy, i ze środkami konserwującymi, takimi jak p-hydroksybenzoesan etylowy. Kapsułki mogą zawierać substancję czynną jako samoistny składnik lub zmieszaną ze stałym rozcieńczalnikiem, takim jak węglan potasowy, fosforan potasowy lub kaolin. Preparaty do wstrzykiwań sporządza się również na drodze tradycyjnej. Preparaty farmaceutyczne zawierają do około 90% substancji czynnej, uzupełnionej nośnikiem lub dodatkami. Ze względu na sporządzanie i aplikowanie korzystnymi są stałe postacie dawek, takie jak tabletki lub kapsułki.

Dawkowanie powyższych preparatów zależy od zastosowanej substancji, rodzaju podawania i sposobu leczenia. Na ogół jednak osiąga się zadowalające wyniki dawkami około 0,01 do 10 ng/kg wagi ciała. Dawkowanie może być jednorazowe w ciągu dnia, lub w razie potrzeby podzielone na kilka dawek częściowych. Dla większych ssaków dawka dzienna kształtuje się w zakresie od około 0,5 do 100 mg substancji; odpowiednie postacie preparatów, np. do podawania doustnego zawierają na ogół 0,1 do 50 mg substancji czynnej prócz stałych lub ciekłych nośników bądź rozcieńczalników.

Podane niżej przykłady wytwarzania bliżej objaśniają wynalazek. Temperatura podana jest w stopniach Celsjusza i jest niekorygowana.

Przykład I. 2-metylo- $\mathcal{L}$ -ergokryptyna

a) 2-/1,3-ditienylo/-2/- $\mathcal{L}$ -ergokryptyna

Do energicznie mieszanego, ochłodzonego do temperatury -15° roztworu około 1,2 równoważników 2-chloro-1,3-ditianu w absolutnym chloroformie wkrapla się szybko roztwór 11,5 g (20 mmoli) $\mathcal{L}$ -ergokryptyny w chloroformie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury około $5-10^{\circ}$ wobec natychmiastowego wytrącenia czarnego, maziowatego osadu. Nadal miesza się w ciągu 10 minut w tej temperaturze i poddaje obróbce.

W celu obróbki całość alkalizuje się 2n roztworem sody, a następnie ekstrahuje się układem chlorek metylenu/metanol/9:1/. Warstwy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 16,7 g pomarańczowo-brunatnej pianki, którą można bezpośrednio stosować w następnym odsiarczaniu, albo po oczyszczeniu na 50-krotnej ilości żelu krzemionkowego za pomocą 2% metanolu w chlorku metylenu jako eluencie i po następnym dodaniu równoważnikowej ilości kwasu maleinowego krystalizować w postaci wodoromaleinianu z układu octan etylowy/eter, otrzymując produkt o temperaturze topnienia $163-165^{\circ}$ (z rozkładem) i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = +111^{\circ}$ ($c = 0,55$ w dwumetyloformamie dzie).

b) 2-metylo-*L*-ergokryptyna

Wodną zawiesinę 105 ml niklu Raney'a W-6 w atmosferze azotu kilkakrotnie pławi się w 100 ml układu aceton/dwumetyloformamid (8:2), aż wyższa warstwa roztworu podczas rozcieńczania chlorkiem metylenu nie wykazuje już praktycznie żadnego zmętnienia (około 3–4 krotnie).

7,5 g otrzymanego według punktu a) surowego produktu w 150 ml acetonu zawierającego 20% dwumetyloformamidu, dodaje się szybko do zawiesiny 105 ml tego wstępnie obrobionego niklu Raney'a w 100 ml takiej samej mieszaniny rozpuszczalnikowej. Po upływie 15 minut mieszania w temperaturze pokojowej (co najwyżej 30°) odsącza się katalizator, przemywa w kilku porcjach za pomocą około 300 ml wyżej stosowanej mieszaniny rozpuszczalnikowej i rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią. Otrzymuje się brunatną piankę, którą rozpuszcza się w etanolu i po dodaniu 1 równoważnika kwasu fumarowego krystalizuje w postaci wodorofumaranu o temperaturze topnienia 181–184° (z rozkładem) i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = +25,1^\circ$ ($c = 0,2$ w etanolu).

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I można także wytwarzać 2-metylo-*L*-ergokryptynę o temperaturze topnienia 225–227° (rozkład) (z CH_2Cl_2 /eter), $[\alpha]_D^{20} = +412^\circ$ ($c = 0,4$ w chloroformie).

Podane niżej w przykładach II do XVII związki o wzorze 1 można wytwarzać sposobem analogicznym jak w przykładzie I.

Przykład II. 2-metyloergotaminina.

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 219–221° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ ($c = 1,0$ w chloroformie).

Przykład III. 2-metyloergotamina

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 169–171° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ ($c = 1,0$ w chloroformie).

Przykład IV. 1,2-dwumetyloergotamina

Krystalizacja w postaci wodorowinianu z absolutnego etanolu. Temperatura topnienia 178–179°; $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 1,0$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład V. 2-metylo-6-nor-6-izopropyl-9,10-dwuwodoroergotamina

Krystalizacja z metanolu. Temperatura topnienia 172° (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ ($c = 1,3$ w chlorku metylenu).

Przykład VI. 2-metylo-9,10-dwuwodoro- β -ergokryptyna

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 187–190° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ ($c = 0,4$ w chloroformie).

Przykład VII. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergotamina

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/octan etylowy. Temperatura topnienia 185–186° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ ($c = 1,0$ w pirydynie).

Przykład VIII. 2-metylo-9,10-dwuwodorcergokryptyna

Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu chlorek metylenu/octan etylowy. Temperatura topnienia 191–192°; $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ$ ($c = 0,6$ w metanolu).

Przykład IX. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergonina

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 174–176° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 1,0$ w pirydynie).

Przykład X. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergokornina

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 172–174° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ ($c = 1,0$ w pirydynie).

Przykład XI. 2-metylo-9,10-dihydro-*L*-ergokryptyna

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 179–182° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -0,55^\circ$ ($c = -0,55$ w chloroformie).

Przykład XII. 2-metylo-2' β -izopropyl-5'*L*-n-butyloergopeptyna

Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu octan etylowy /aceton. Temperatura topnienia 157–160° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$ ($c = 0,55$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XIII. 2-metyloergokryptyna

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter izopropylowy. Temperatura topnienia 165–168° (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ ($c = 0,45$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XIV. 2-metylo- β -ergokryptyna

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter izopropylowy. Temperatura topnienia 177–180° (z rozkładem).

dem); $[\alpha]_D^{20} = +30,0^\circ$ ($c = 0,53$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XV. 2-metyloergokomina

Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu octan etylowy/etanol. Temperatura topnienia $186-189^\circ$ (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ$ ($c = 0,59$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XVI. 2-metylo-6-demetylo-2'-β-izopropyl-5'-L-izobutyloergopeptyna

Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia $172-175^\circ$ (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +60,0^\circ$ ($c = 0,21$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XVII. 2-metylo-6-demetylo-6-etylo-2'-β-izopropyl-5'-L-izobutyloergopeptyna

Krystalizacja w postaci wodorosiarczanu z układu octan etylowy/eter etylowy. Temperatura topnienia $142-147^\circ$ (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$ ($c = 0,45$ w dwumetyloformamidzie).

Przykład XVIII. 2-metylo-6-nor-6-izopropyl-9,10-dwuwodoro-ergotamina.

Do roztworu 3,58 g (5 mmoli) 2-[2-/1,3-ditioloano]-6-nor-6-izopropyl-9,10-dwuwodoroergotaminy i 11,9 g sześciowodnianu chlorku niklu/II/ w 120 ml glikolu etylenowego wkrapla się powoli 3,8 g borowodoru sodowego w 50 ml wody, a następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 90° . Czarną zawieszynę odsącza się na nuczycy, a przesącz ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Po przemyciu wodą, suszeniu i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się białawą piankę, którą chromatografuje się na 50-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Związek tytułowy eluuje się za pomocą 3% metanolu w chlorku metylenu i krystalizuje się go z metanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 172° (z rozkładem) i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ ($c = 1,3$ w chlorku metylenu).

Substrat można wytwarzać w sposób omówiony niżej.

60 ml absolutnego dwumetyloformamidu mieszając chłodzi się do temperatury -20° i zadaje kroplami roztworem 2,7 g chlorku oksalilu w 8,5 ml acetonitrylu. Następnie wprowadza się 7,1 g (17,7 mmola) bezwodnego kwasu 2-[2-/1,3-ditioloano]-6-nor-6-izopropyl-9,10-dwuwodorolizergowego, przy czym z powstającego przejściowo roztworu wytrąca się ciemnobrunatny osad. Po 30-minutowym mieszaniu w temperaturze 0° wobec silnego chłodzenia rozcieńcza się za pomocą 18 ml pirydyny i wprowadza się 3,24 g (8,8 mmola) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyl-10b-hydroksy-2-metylo-ośmiowodoro-3,6-dwuketo-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny, energicznie miesza się w ciągu 2 godzin i pozwala na powolny wzrost temperatury od -10° do 0° . W celu obróbki rozcieńcza się za pomocą 36 ml buforu cytrynianowego o pH = 4 wobec silnego chłodzenia i alkalizuje za pomocą 2n roztworu sody. Po ekstrakcji za pomocą chlorku metylenu, suszeniu i po odparowaniu ekstraktu surowy produkt chromatografuje się na 20-krotnej ilości żelu krzemionkowego, przy czym otrzymuje się 2-[2-/1,3-ditioloano]-6-nor-6-izopropyl-9,10-dwuwodoroergotaminę w postaci żółtej pianki, którą bez dalszego oczyszczania stosuje się w kolejno następującym odsiarczaniu.

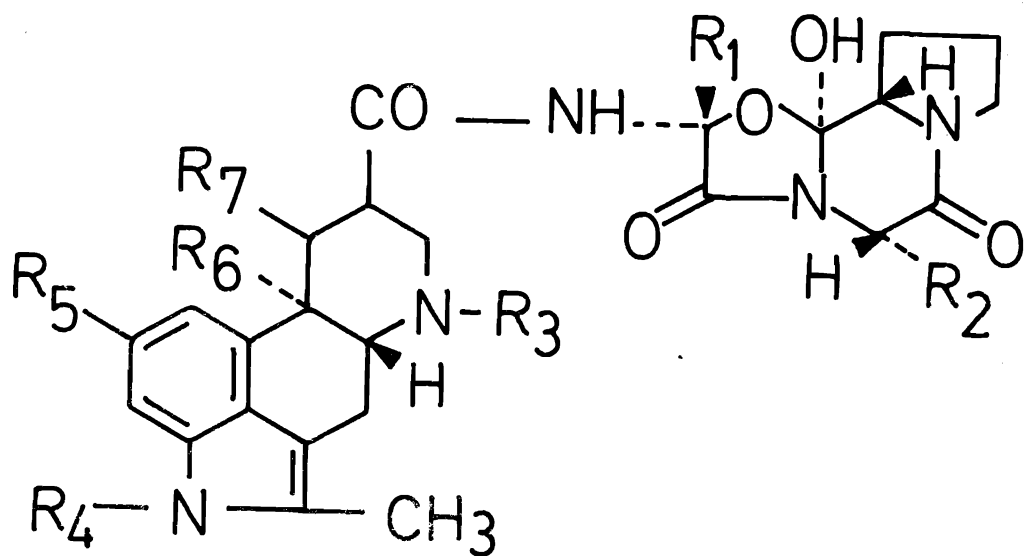
Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie XVIII można także wytwarzać związki z przykładów II-IV i VI-XVII.

Zastrzeżenia patentowe

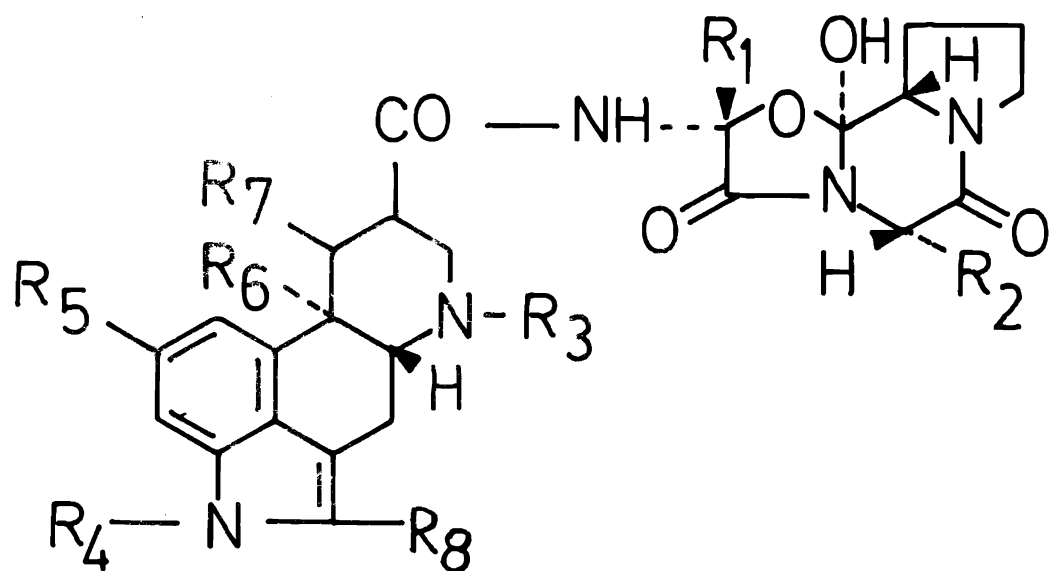
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_3 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, R_5 oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 razem tworzą wiązanie pojedyncze, albo każdy z symboli R_6 i R_7 oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, a R_8 oznacza dający się zredukować do grupy metylowej rodnik o wzorze 3, w którym R_9 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, R_{10} oznacza atom wodoru lub grupę $-S-R_{11}$, w której R_{11} oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik benzylowy, albo razem z R_9 stanowią grupę o wzorze $-CH_2/n-$, przy czym n oznacza liczbę 2 lub 3, grupę $-CH_2-S-CH_2-$ lub grupę o wzorze 9, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukuje się związki o wzorze 2, w którym R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_8 oznacza grupę 2-/1,3/-ditiolanową, a R_3 ma znaczenie inne, niż grupa metylowa, gdy R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru.

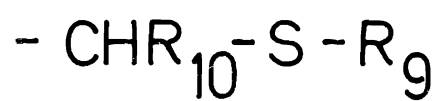
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla albo rodnik benzylowy, R_3 oznacza rodnik metylowy, R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru, a R_8 oznacza grupę 2-/1,3/-ditiolanową.



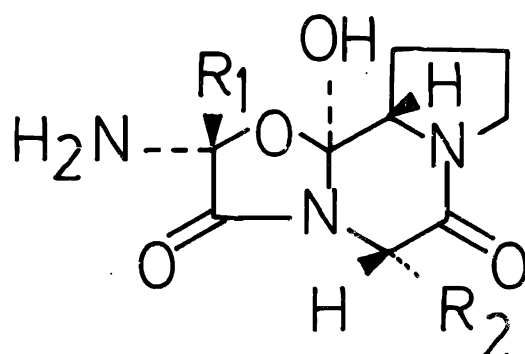
WZÓR 1



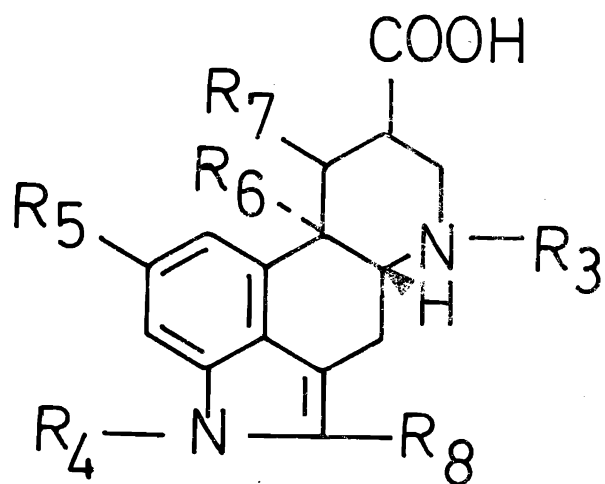
WZÓR 2



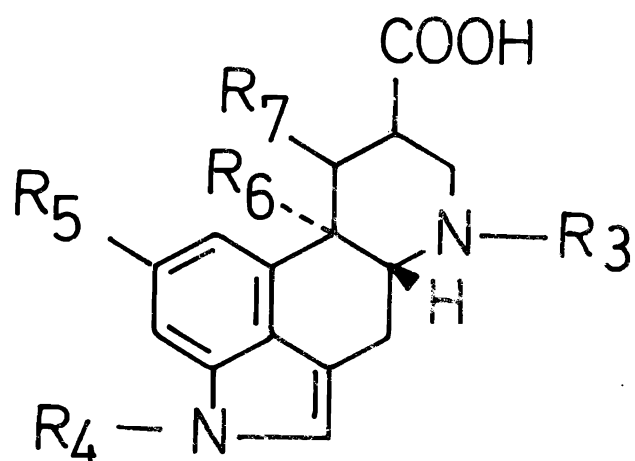
WZÓR 3



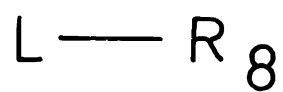
WZOR 4



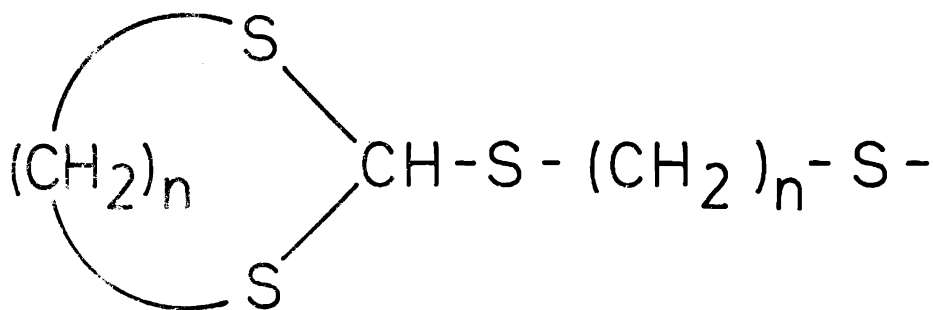
WZOR 5



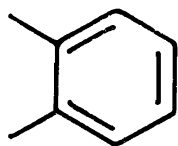
WZOR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9