



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221925

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 519/02//
A 61 K 31/48

(22) Přihlášeno 11 06 80
(21) (PV 9452-81)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 12 06 79
(5476/79), od 12 06 79 (5477/79) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 03 85

(72) Autor vynálezu

BOLLIGER GEORG dr., BINNINGEN (Švýcarsko), STÜTZ PETER dr., VÍDEŇ
(Rakousko)

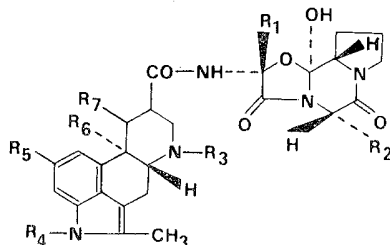
(73) Majitel patentu

SANDOZ A. G., BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby ergopeptinových derivátů

1

Vynález popisuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



(I)

ve kterém

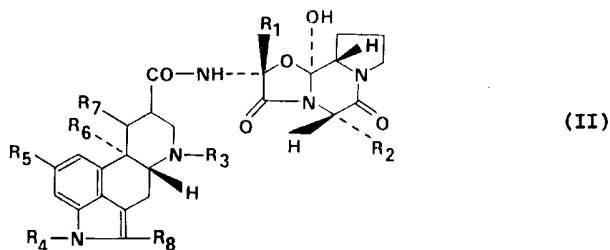
- R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,
 R_3 a R_4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_5 představuje atom vodíku a v případě, že R_7 znamená atom vodíku, může představovat rovněž atom bromu, a
 R_6 a R_7 společně tvoří jednoduchou vazbu nebo každý ze symbolů R_6 a R_7 znamená atom vodíku, nebo R_6 představuje metoxyskupinu a R_7 znamená atom vodíku,
a jejich adičních solí s kyselinami.

V obecném vzorci I představuje R_1 například metylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, R_2 znamená například benzylovou skupinu nebo s výhodou rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku, R_3 představuje například n-propylovou nebo isopropylovou skupinu, a s výhodou pak metylovou skupinu. R_4 a R_5 představují s výhodou vždy atom vodíku a R_6 a R_7 tvoří účelně vazbu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve formě dvou isomerů, a to ve formě sloučenin s konfigurací 8R a sloučenin s konfigurací 8S. Sloučeniny obecného vzorce I s konfigurací 8R jsou výhodné.

V švýcarském patentním spisu č. 588485 je již popsána příprava široké skupiny produktů, zahrnující mimo jiné i sloučeniny vzorce I podle vynálezu s konfigurací 8R, kde R_3 znamená metylovou skupinu a R_5 , R_6 a R_7 představují vždy atom vodíku. V tomto patentním spisu není však konkrétně jmenován ani jeden peptidický námelový alkaloid substituovaný v poloze 2. Mimoto není pro tuto skupinu sloučenin uváděno žádné terapeutické použití.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami vyrábějí tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 až R_7 mají shora uvedený význam a

R_8 představuje zbytek redukovatelný na metylovou skupinu, odpovídající vzorci III



kde

R_9 znamená nižší alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R_{10} představuje atom vodíku nebo skupinu $-\text{S}-\text{R}_{11}$, kde R_{11} znamená nižší alkylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo společně s R_9 tvoří skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, v níž n má hodnotu 2 nebo 3, skupinu $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ nebo



a získané sloučeniny se popřípadě převedou na svoje adiční soli s kyselinami.

Redukci podle vynálezu je možno provádět o sobě známým způsobem, například katalyticky, přičemž jako katalyzátor je zvlášť vhodný Raney-nikl střední aktivity. Reakci je možno uskutečnit v inertním rozpouštědle za reakčních podmínek, s výhodou ve směsi acetonu a dimethylformaamidu.

Redukce se s výhodou provádí při teplotě místnosti, což je umožněno předběžným zpracováním Raney-niklu jako katalyzátoru.

Za těchto mírných podmínek prakticky nedojde k napadení případně přítomné dvojné vazby v poloze 9, 10 zbytku kyseliny lysergové.

Předběžné zpracování Raney-niklu jako katalyzátoru se provádí například tak, že se vodná suspenze katalyzátoru zčásti nahradí směsí acetonu a dimethylformamidu.

Redukci je však možno provádět i vhodnými redukčními činidly, jako natriumborohydridem, lithiualuminiumhydridem a podobnými hydridy v přítomnosti kovových solí, jako solí mědi, zinku, titanu a niklu apod., v protických nebo aprotických rozpouštědlech. Jako zvlášť vhodný se osvědčil in situ připravený borid nikelnatý v etylenglykolu.

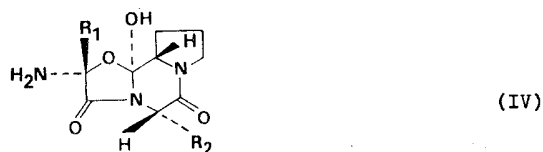
Výhodnými zbytky ve významu symbolu R_8 jsou 1,3-dithian-2-yllová a 2-(1,3)-dithiolanová skupina.

Sloučeniny podle vynálezu je možno z reakční směsi izolovat a vyčistit o sobě známým způsobem.

Pokud popisované sloučeniny jsou nenasycené v poloze 9,10, získávají se ve formě směsí isomerů s konfigurací 8R a 8S, které je možno dělit o sobě známým způsobem, například chromatograficky. 8R- a 8S-isomery je možno v případě potřeby o sobě známým způsobem epimerizovat, například působením kyselin.

Volné báze je možno převádět na adiční soli s kyselinami a naopak. Kyselinami vhodnými pro přípravu solí jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina maleinová, kyselina fumarová a kyselina vinná.

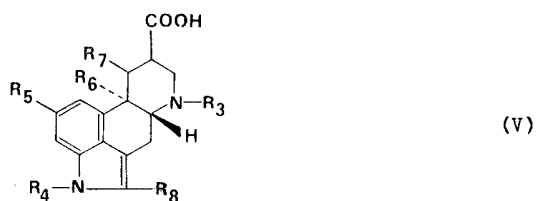
Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit tak, že se adiční sůl s kyselinou sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

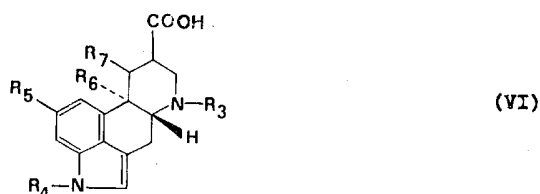
kondenzuje o sobě známým způsobem s reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce V



ve kterém

R_3 až R_8 mají shora uvedený význam.

Sloučeniny shora uvedené obecného vzorce V se získají reakcí sloučenin obecného vzorce VI



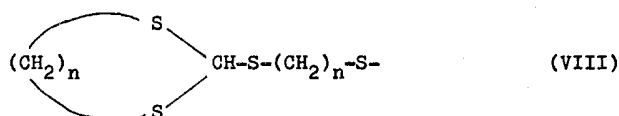
ve kterém

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 mají shora uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém

R_8 má shora uvedený význam a
L znamená působením Lewisových kyselin nebo bez působení těchto kyselin snadno odštěpitelnou skupinu, jako chlor, nižší alkoxy skupinu nebo zbytek obecného vzorce VIII



ve kterém

n má shora uvedený význam.

Tato reakce se provádí například v inertním rozpouštědle za reakčních podmínek, jako v chloroformu nebo metylénchloridu. Reakci je možno popřípadě provádět v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu titaničitého. Reakční teplota se s výhodou pohybuje od -10 do $+40$ °C.

Jako sloučeniny obecného vzorce VII se používají například 2-metoxy-1,3-dithiolan, 2-chlor-1,3-dithian nebo 1,2-bis(1,3-dithiolan-2-ylthio)etan. Dvě prvně jmenované sloučeniny se s výhodou připravují in situ. Použití in situ připraveného 2-chlor-1,3-dithianu [viz J. Org. Chem. 44, 1847 (1979)] umožňuje zavedení 1,3-dithianylové funkce za mírných podmínek a bez použití Lewisovy kyseliny.

Pokud se nepoužívá Lewisova kyselina, je možno rovněž dospět ke sloučeninám obecného vzorce II, a to tak, že se po kondenzaci derivátu lysergové kyseliny (sloučenina obecného vzorce V, v němž R_8 znamená atom vodíku) a aminocyklolem obecného vzorce IV zavede skupina ve významu symbolu R_8 , například tak, jak je popsáno v příkladu 1.

Pokud není popsána příprava vyjmenovaných látek, jsou tyto látky buď známé nebo je lze připravit o sobě známými postupy, popřípadě postupy technologickými postupům zde popsaným.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu nebyly dosud popsány v literatuře. Tyto látky vykazují při pokusech na zvířatech zajímavé farmakologické vlastnosti a lze je proto použít jako léčiva.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu zejména vykazují stimulační účinek na receptory dopaminu.

Nové sloučeniny je možno na základě jejich dopaminergních vlastností používat k léčbě parkinsonismu.

Dále vykazují sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu zbrzdžující účinek na sekreci prolaktinu a lze je proto používat k léčbě akromegalie.

Popisované sloučeniny dále zvyšují bdělost a vykazují psychostimulační účinky. Zmíněné látky je proto možno používat při poškození mozkových cév, při mozkové skleróze, při mozkové nedostatečnosti nebo při poruchách jasného vědomí v důsledku lebečních traumat.

Mimoto vykazují sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu antidepresivní účinnost a lze je proto používat jako antidepresiva.

Konečně pak tyto látky mají tonisační účinky na cévy a ovlivňují jak periferní, tak i centrální oběh. Sloučeniny podle vynálezu je proto možno používat k léčbě migrény a orthostatických poruch, popřípadě k profylaxi thrombosy.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno mísit s běžnými farmaceuticky upotřebitelnými ředidly nebo nosiči a popřípadě jinými pomocnými látkami, a aplikovat například orálně nebo parenterálně. Popisované látky je možno orálně aplikovat ve formě tablet, dispergovatelného prášku, granulátu, kapslí, sirupů, suspenzí, roztoků a elixírů, a parenterálně ve formě roztoků či suspenzí, například ve formě sterilních injekčních vodných roztoků.

K dosažení dobrého vzhledu a dobrých organoleptických vlastností mohou prostředky k orálnímu podání obsahovat jednu nebo několik přísad, jako sladidel, příchutí, barviv a konzervačních činidel. Tablety je možno získat smísením účinné látky s obvyklými, farmaceuticky upotřebitelnými pomocnými látkami, jako jsou například inertní ředidla, jako uhlíčitán vápenatý, uhlíčitán sodný, laktóza a mastek, granulační činidla a činidla způsobující rozpad tablet, jako škrob nebo alginová kyselina, pojidla, jako škrob nebo želatina, kluzné látky, jako stearát hořečnatý, kyselina stearová a mastek. Tablety je možno známými metodami povlékat, aby se tak zpomalil jejich rozpad a resorpce v gastrointestinálním traktu a prodloužila se doba působení.

V suspenzích, sirupech a elixírech může být rovněž účinná látka obsažena ve směsi s pomocnými látkami, obvykle používanými k přípravě takovýchto prostředků, jako jsou například suspenzační činidla, jako metylcelulóza, tragant a alginát sodný, smáčedla, jako lecithin, polyoxyetyléns-tearát a polyoxyetylénsorbitanmonoleát, a konzervační činidla, jako etyl-p-hydroxybenzoát. Kapsle mohou obsahovat jako účinnou složku buď samotnou účinnou látku podle vynálezu, nebo směs této látky s pevným ředidlem, jako uhlíčitánem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolínem.

Injekční prostředky se rovněž připravují obvyklým způsobem.

Farmaceutické preparáty obsahují zhruba až do 90 % účinné látky, přičemž zbytek tvoří nosič nebo/a přísady. Vzhledem k přípravě a aplikaci jsou výhodné pevné lékové formy, jako tablety nebo kapsle.

V následující části je uvedeno složení farmaceutických prostředků, které se vyrábějí o sobě známým způsobem.

Tablety

Složka	Hmotnost
sloučenina obecného vzorce I, například 2-metyl-9,10-dihydroergotamin-mesylát	1,025 mg
kyselina vinná	0,1 mg
laktóza	84,975 mg
kukuřičný škrob	8 mg
želatina	0,3 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg
kyselina stearová	1,1 mg
mastek	4 mg

Kapsle

Složka	Hmotnost
sloučenina obecného vzorce I, například 2-metyl-9,10-dihydroergotamin	1 mg
ředidlo (škrob apod.)	299 mg

Kapalné prostředky

Složka	Sterilní injekční suspenze	Kapalná suspenze k orálnímu podání
sloučenina obecného vzorce I, například 2-metyl-9,10-dihydro- ergotamin	0,5	0,5
natriumkarboxymethylcelulóza USP	1,25	12,5
methylcelulóza	0,4	-
polyvinylpyrrolidon	5	-
lecithin	3	-
benzylalkohol	0,01	-
křemičitan hořečnatohlinitý	-	47,5
chuťová přísada	-	podle potřeby
barvivo	-	podle potřeby
metylpárben, USP	-	4,5
propylpárben	-	1,0
polysorbát 80 (například Tween 80), USP	-	5
70% roztok sorbitolu, USP	-	2 500
pufry k regulaci hodnoty pH za účelem stabilizace	podle potřeby	podle potřeby
voda	doplnit do 1 ml	doplnit do 5 ml

Pro shora uvedené aplikace se používající dávka pochopitelně mění v závislosti na podávané látce, na způsobu aplikace a na požadovaném ošetření. Obecně se však dosahuje příznivých výsledků při aplikaci dávek zhruba od 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Příslušnou dávku je možno aplikovat jednou denně nebo popřípadě v několika dílčích dávkách.

Pro větší savce se denní dávka pohybuje v rozmezí zhruba od 0,5 do 100 mg účinné látky. Vhodné dávkovací formy například pro orální podání obsahují vedle pevných nebo kapalných nosných látek obecně cca 0,1 až 50 mg účinné látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech jsou teplotní údaje uváděny ve stupních Celsia a nejsou korigovány.

P ř í k l a d 1

2-metyl-alfa-ergokryptin

a) 2-(1,3-dithian-2-yl)-alfa-ergokryptin

K intenzivně míchanému roztoku cca 1,2 ekvivalentu 2-chlor-1,3-dithianu v absolutním chloroformu, ochlazenému na -15° , se rychle přidá po kapkách roztok 11,5 g (20 mmol) alfa-ergokryptinu v chloroformu. Reakční směs se za okamžitého vylučování černě zbarvené mazlavé sraženiny ohřeje na cca 5 až 10° , při téže teplotě se ještě 10 minut míchá, načež se zpracuje.

K zpracování se reakční směs zalkalizuje 2N roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se směsí metylénchloridu a metanolu (9:1). Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 16,7 g oranžověhnědého pěnovitého produktu, který je možno přímo použít pro následující desulfuraci, nebo který je možno vyčistit chromatografií na padesátinásobku silikagelu za použití 2% metanolu v metylénchloridu jako elučního činidla a po přidání ekvivalentního množství kyseliny maleinové krystalovat ze směsi etylacetátu a éteru jako hydrogenmaleát.

Produkt taje za rozkladu při 163 až 165° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +111$ ($c = 0,55$ v dimethylformamidu).

b) 2-metyl-alfa-ergokryptin

Vodná suspenze 105 ml Raney-niklu (W-6) se v dusíkové atmosféře opakovaně suspenduje vždy ve 100 ml směsi acetonu a dimethylformamidu (8:2) tak dlouho, až roztok nad usazeninou se po přidání metylénchloridu prakticky již nezakaluje (cca třikrát až čtyřikrát).

7,5 g surového produktu získaného v odstavci a) ve 150 ml acetonu obsahujícího 20 % dimethylformamidu se rychle přidá k suspenzi 105 ml shora popsaným způsobem předem zpracovaného Raney-niklu ve 100 ml téže směsi rozpouštědel. Po patnáctiminutovém míchání při teplotě místnosti (nejvýše 30°) se katalyzátor odfiltruje, několikrát se promyje cca 300 ml shora popsané směsi rozpouštědel, načež se rozpouštědla odpaří ve vakuu. Získá se nahnědlý pěnovitý zbytek, z něhož po přidání 1 ekvivalentu kyseliny fumarové vykristaluje žádaný produkt jako hydrogenfumarát tající za rozkladu při 181 až 184° , o optické rotaci $[\alpha]_D^{20} = -0,2$ v etanolu).

Analogickým postupem jako v příkladu 1 je možno připravit rovněž 2-metyl-alfa-ergokryptinin, tající po krystalizaci ze směsi dichlormetanu a éteru za rozkladu při 225 až 227° , jakož i sloučeniny z příkladů 2 až 17.

P ř í k l a d 2

2-metyl-ergotaminin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a éteru za rozkladu při 219 až 221° .

P ř í k l a d 3

2-metylergotamin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a benzenu za rozkladu při 169 až 171° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ (c = 1,0 v chloroformu).

P ř í k l a d 4

1,2-dimetylergotamin

Shora uvedená sloučenina krystaluje jako hydrogentartrát z absolutního etanolu. Produkt má teplotu tání 178 až 179° a optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 1,0 v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 5

2-metyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydroergotamin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci z metanolu za rozkladu při 172° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 1,3 v metylénchloridu).

P ř í k l a d 6

2-metyl-9,10-dihydro-beta-ergokryptin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a éteru za rozkladu při 187 až 190° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ (c = 0,4 v chloroformu).

P ř í k l a d 7

2-metyl-9,10-dihydroergotamin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a etylacetátu za rozkladu při 185 až 186° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ (c = 1,0 v pyridínu).

P ř í k l a d 8

2-metyl-9,10-dihydroergokristin

Shora uvedená sloučenina krystaluje jako hydrogenfumarát ze směsi metylénchloridu a etylacetátu. Produkt taje při 191 až 192° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ$ (c = 0,6 v metanolu).

P ř í k l a d 9

2-metyl-9,10-dihydroergonin

Produkt taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a benzenu za rozkladu při 174 až 176° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (c = 1,0 v pyridínu).

P ř í k l a d 10

2-metyl-9,10-dihydroergokornin

Produkt taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a benzenu za rozkladu při 172 až 174° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ ($c = 1,0$ v pyridinu).

P ř í k l a d 11

2-metyl-9,10-dihydro-alfa-ergokryptin

Produkt taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a éteru za rozkladu při 179 až 182° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -2,4^\circ$ ($c = 0,55$ v chloroformu).

P ř í k l a d 12

2-metyl-2'-beta-isopropyl-5'-alfa-n-butylergopeptin

Produkt taje jako hydrogenfumarát po krystalizaci ze směsi etylacetátu a acetonu za rozkladu při 157 až 160° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$ ($c = 0,55$ v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 13

2-metylergokristin

Produkt taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a isopropyléteru za rozkladu při 165 až 168° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ ($c = 0,45$ v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 14

2-metyl-beta-ergokryptin

Produkt taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a isopropyléteru za rozkladu při 177 až 180° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +30,0^\circ$ ($c = 0,53$ v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 15

2-metylergokornin

Shora uvedená sloučenina krystaluje jako hydrogenfumarát ze směsi etylacetátu a etanolu. Produkt taje za rozkladu při 186 až 189° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ$ ($c = 0,59$ v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 16

2-metyl-6-demetyl-2'-beta-isopropyl-5'-alfa-isobutylergopeptin

Shora uvedená sloučenina taje po krystalizaci ze směsi metylénchloridu a éteru za rozkladu při 172 až 175° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +60,0^\circ$ ($c = 0,21$ v dimetylformamidu).

P ř í k l a d 17

2-metyl-6-demetyl-6-etyl-2'-beta-isopropyl-5'-alfa-isobutylergopeptin

Shora uvedená sloučenina krystaluje jako hydrogensulfát ze směsi etylacetátu a éteru. Produkt taje za rozkladu při 142 až 147° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$ ($c = 0,45$ v dimetylformamidu).

2-metyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydroergotamin

K roztoku 3,58 g (5 mmol) 2-[2-(1,3)-dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydroergotaminu a 11,9 g hexahydrátu chloridu nikelnatého ve 120 ml etylénglykolu se pozvolna přikape 3,8 g natriumborohydridu v 50 ml vody a směs se pak ještě 2 hodiny zahřívá na 90°. Výsledná černá suspenze se odsaje a filtrát se extrahuje metylénchloridem. Po promytí vodou, vysušení a odpaření rozpouštědla se získá bělavý pěnovitý produkt, který se chromatografuje na padesátinásobném množství silikagelu. Sloučenina uvedená v názvu se vymyje 3% metanolem v metylénchloridu a krystaluje se z metanolu.

Produkt taje za rozkladu při 172° a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ ($c = 1,3$ v metylénchloridu).

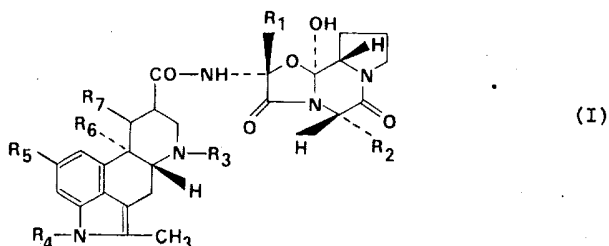
Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem.

60 ml absolutního dimethylformamidu se za míchání ochladí na -20° a přikape se k němu roztok 2,7 g chloridu kyseliny šťavelové v 8,5 ml acetonitrilu. Ke směsi se pak přidá 7,1 g (17,7 mmol) suché 2-[2-(1,3)-dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydrolysergové kyseliny, přičemž se z přechodně vzniklého roztoku sráží tmavohnědá sraženina. Po třicetiminutovém míchání při 0° se směs zředí za intenzivního chlazení 18 ml absolutního pyridinu a přidá se k ní 3,24 g (8,8 mmol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyl-10b-hydroxy-2-metyloktahydro-3,6-dioxo-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyridazin-hydrochloridu. Reakční směs se 2 hodiny intenzivně míchá, její teplota se nechá vystoupit z -10° na 0°, pak se směs zředí 36 ml citrátového pufru o pH 4 a zalkalizuje se 2N roztokem uhličitanu sodného. Výsledná směs se extrahuje metylénchloridem, extrakt se vysuší, odpaří se a zbytek se chromatografuje na dvacetinásobném množství silikagelu. Získá se 2-[2-(1,3)-dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydroergotamin ve formě žlutě zbarvené pěny. Tento produkt je možno bez dalšího čištění použít k následující desulfuraci.

Analogickým postupem jako v příkladu 18 je možno připravit rovněž sloučeniny z příkladů 2 až 4 a 6 až 17.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

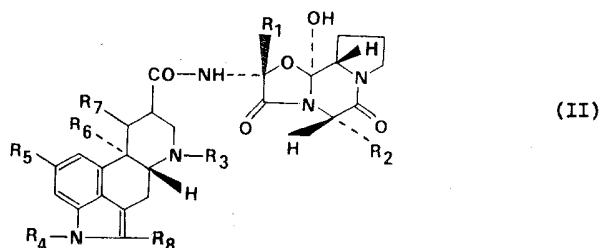
1. Způsob výroby ergopeptinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

- R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R₂ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,
- R₃ a R₄ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R₅ představuje atom vodíku a v případě, že R₇ znamená atom vodíku, může představovat rovněž atom bromu, a

R_6 a R_7 společně tvoří jednoduchou vazbu nebo každý ze symbolů R_6 a R_7 znamená atom vodíku, nebo R_6 představuje metoxyskupinu a R_7 znamená atom vodíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina vzorce II



ve kterém

R_1 až R_7 mají shora uvedený význam a

R_8 představuje zbytek redukovatelný na metyllovou skupinu, odpovídající vzorci III



kde

R_9 znamená nižší alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R_{10} představuje atom vodíku nebo skupinu $-\text{S}-\text{R}_{11}$, kde R_{11} znamená nižší alkylovou skupinu, benzylovou skupinu, nebo společně s R_9 tvoří skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, v níž n má hodnotu 2 nebo 3, skupinu $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ nebo



a získané sloučeniny se popřípadě převedou na svoje adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukuje sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, R_8 představuje 2-(1,3)-dithiolanový zbytek a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1 s tím, že znamenají-li R_5 , R_6 a R_7 vždy atom vodíku, nepředstavuje R_3 metyllovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukuje sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, R_3 představuje metyllovou skupinu, každý ze symbolů R_5 , R_6 a R_7 znamená vždy atom vodíku, R_8 představuje 2-(1,3)-dithiolanový zbytek a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.