



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223834
(11) (82)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 457/02

(22) Přihlášeno 26 09 80

(21) [PV 6515-80]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 01 10 79
[80768] Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 12 82

(45) Vydáno 15 04 86

(72)
Autor vynálezu

KORNFELD EDMUND CARL, BACH NICHOLAS JAMES, INDIANAPOLIS,
INDIANA [Sp. st. a.]

(73)
Majitel patentu

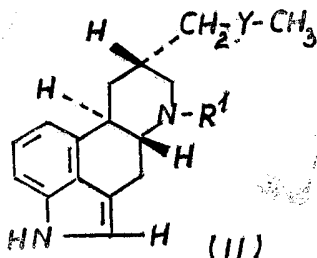
ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA [Sp. st. a.]

(54) Způsob přípravy D-6-n-propylergolinů

1

2

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy D-6-n-propylergolinů obecného vzorce II



kde

Y je kyslík nebo síra a

R¹ je n-propyl,

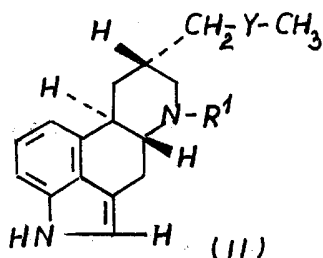
a jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethyletergolin se sodnou solí methylmerkaptanu nebo methylátem sodným a popřípadě se izoluje sůl sloučeniny vzorce II s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

Nové D-6-n-propylergoliny jsou farmakologicky účinné a lze je použít k léčení lidí postižených Parkinsonovým syndromem a pro snížení hladiny prolaktinu u savců.

Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových D-6-n-propylergolinů, které jsou farmakologicky účinné a lze je použít k léčení lidí postižených Parkinsonovým syndromem, pro snížení hladiny prolaktinu u savců.

V americkém patentu č. 4 166 182 jsou popsány D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin a D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin. Posledně uvedená látka dostala obecný název pergolid a je nyní zkoušena v klinických pokusech jako inhibitor prolaktinu a pro léčení Parkinsonismu.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy D-6-n-propylergolinů obecného vzorce II



kde

Y je kyslík nebo síra a

R¹ je n-propyl,

nebo jejich farmaceuticky vhodných solí s kyselinami, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8 β -methoxy-methylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu nebo s methylátem sodným a popřípadě se převede na farmaceuticky vhodnou sůl s kyselinou.

Farmaceuticky vhodné soli s kyselinami zahrnují soli odvozené od anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusitá, kyselina fosforitá apod., jako i soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny a alkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny atd. Jako farmaceuticky vhodné soli lze uvést sulfát, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, nitrát, fosfát, monohydrogenofosfát, dihydrogenofosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyriát, caprinát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleinát, mandelát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylen-sulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát,

glykolát, malát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát apod. soli.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují následujícím způsobem: lysergová kyselina, D-6-n-methyl-8 β -karboxy-9-ergolen, se hydruje na katalyzátoru ze vzácného kovu, jako je platinový katalyzátor, za vzniku odpovídajícího D-6-methyl-8 β -karboxyergolinu. Esterifikací kyselým methanolem se získá odpovídající 8 β -methoxykarbonylderivát. Tato sloučenina se potom N-demethyluje působením bromkyanu (čímž se nahradí methyl kyanoskupinou), načež se vzniklý 6-kyanoderivát redukuje zinkem a kyselinou octovou. 8 β -methoxykarbonyl-ergolin se potom alkyluje v poloze 6 propyljodidem za vzniku odpovídajícího D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonyl-ergolinu.

Tento D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonyl-ergolin se potom nechá reagovat s m-chlorperbenzoovou kyselinou a vzniklý meziprodukt se nechá reagovat se směsí anhydridu kyseliny octové a triethylaminu, čímž vznikne D-6-n-propyl-8-methoxykarbonyl-7-ergolen. Postup se provádí podle Stutze a Stadlera, Tetrahedron Lett., 5095 [1973], kteří provedli obdobnou reakci s odpovídajícím D-6-methyl-derivátem. Redukcí dvojnásobné vazby v poloze 7, 8 vodíkem v přítomnosti katalyzátoru těžkého kovu, jako je platinový katalyzátor, se získá odpovídající D-6-n-propyl-8 α -methoxykarbonyl-ergolin. Tento redukční postup je popsán Stutzem aj. v J. Med. Chem. 21, 754 [1978]. Provedením tohoto postupu se methoxykarbonylskupina redukuje lithiumpaladiumhydridem na hydroxymethylovou skupinu. Hydroxymethylová skupina se pak esterifikuje methansulfonylchloridem a vzniklý mesylát se nechá reagovat se sodnou solí methylmerkaptanu nebo s methylátem sodným podle amerických patentů č. 4 166 182, 3 959 288 nebo 3 901 894. Takto připravené 8 α -methoxymethyl- nebo 8 α -methylmerkaptomethyl-deriváty se izolují obvyklým způsobem ve formě solí s kyselinami, jako je například sůl s methansulfonovou kyselinou nebo s maleinovou kyselinou nebo pod.

Předložený vynález je blíže popsán v následujících příkladech.

Příprava 1

Příprava D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonyl-ergolinu

10 g D-6-methyl-8 β -methoxykarbonyl-ergolinu (methyl-dihydrolysergát) se rozpustí v 300 ml methylenchloridu. Přidá se 10 g bromkyanu a vzniklá směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Organická vrstva se promyje nejprve zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou, čímž se odstraní veškerý nezreagovaný výchozí materiál a pak vodou. Organická vrstva se vysuší a roz-

pouštědlo se odpaří. Získá se 10 g D-6-kyano-8 β -methoxykarbonylergolinu, teploty tání 205 až 206 °C.

Směs 10 g výše uvedeného 6-kyanoergolinu, 50 g zinkového prachu, 400 ml ledové kyseliny octové a 80 ml vody se zahřívá pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 16,5 hodiny. Reakční směs se potom přefiltruje a filtrát se naleje na led. Zředěný filtrát se zalkalizuje přidáním 14 N vodného roztoku hydroxidu amonného. Vzniklý alkalický filtrát se několikrát extrahuje chloroformem, chloroformové extrakty se spojí a promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením chloroformu se získá D-8 β -methoxykarbonylergolin.

Tento produkt se bez dalšího čištění rozpustí v 250 ml dimethylformamidu. Přidá se 7 g uhličitanu draselného a pak 8,8 ml n-propyljodidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti asi 21 hodin, načež se zředí vodou. Zředěná reakční směs se extrahuje několikrát ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolin jako krystalický zbytek. Krystaly se promyjí směsí etheru a hexanu. Získá se D-6-n-propyl-8 α -methoxykarbonylergolin teploty tání asi 206 až 208 °Celsia; výtěžek 5,6 g.

Příprava 2

Příprava D-6-n-propyl-8-methoxykarbonyl-7-ergolenu

3 g D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolinu se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu a roztok se ochladí na teplotu v rozmezí -25 až -35 °C. Pak se po kapkách přidá roztok 2 g m-chlorperbenzoové kyseliny v 15 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá v témže teplotním rozmezí asi 20 minut, načež se přidá 1,0 ml anhydridu kyseliny octové a 6,9 ml triethylaminu. Vzniklá reakční směs se míchá 90 minut v teplotním rozmezí -30 až +5 °C. Reakční směs se potom zředí vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného a vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá zbytek obsahující D-6-n-propyl-8-methoxykarbonyl-7-ergolen. Chloroformový roztok zbytku se chromatografuje na 150 g florisilu za použití chloroformu obsahujícího 0 až 1 % methanolu jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8-methoxykarbonyl-7-ergolen se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Získá se asi 700 mg látky teploty tání asi 193 až 194 °C (rozkl.).

Analýza:

vypočteno: C 73,52, H 7,14, N 9,03,
nalezeno: C 73,58, H 6,85, N 8,93.

Příprava 3

Příprava D-6-n-propyl-8 α -methoxykarbonylergolinu

Asi 420 mg D-6-n-propyl-8-methoxykarbonyl-7-ergolenu se rozpustí v 50 ml směsi dimethylformamidu a ledové kyseliny octové 1:2. Roztok se hydrogenuje v Adamsově přístroji při tlaku vodíku 413,7 kPa na 0,5 g kyslíčnicku platiny jako katalyzátoru. Jakmile se spotřebuje teoretické množství vodíku, hydrogenační směs se přefiltruje a filtrát se nalije na led. Vodná směs se zalkalizuje 14N vodným roztokem hydroxidu amonného. Vzniklá alkalická směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením ethylacetátu se získá zbytek, který vykazuje dvě hlavní skvrny při chromatografii na tenké vrstvě, což ukazuje na přítomnost dvou reakčních produktů, a to 8 α a 8 β isomeru. Etherický roztok zbytku se chromatografuje na 30 g florisilu za použití etheru jako elučního činidla. První eluovaná frakce vykazuje při chromatografii na tenké vrstvě dvě hlavní skvrny, ale frakce 2 až 6 obsahují pouze jedinou skvrnu. První frakce se preparativně chromatografuje na tenké vrstvě za použití etheru jako elučního činidla a frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8 α -methoxykarbonylergolin, se spojí a odpaří se z nich rozpouštědlo. Tato látka se pohybuje na preparativní desce mnohem pomaleji a po oddělení od rychleji se pohybující vrstvy se spojí frakce 2 až 6. Odpařením rozpouštědla ze spojených frakcí se získá D-6-n-propyl-8 α -methoxykarbonylergolin s následující analýzou.

Analýza:

vypočteno: C 73,05, H 7,74, N 8,97,
nalezeno: C 72,80, H 7,81, N 8,72.

Výtěžek = 0,14 g.

Příprava 4

Příprava D-6-n-propyl-8 α -hydroxymethylergolinu

2 g nerozdělené směsi obsahující D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolin a jeho 8 α -isomer, připravené postupem podle přípravy 3 se rozpustí v 125 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se po částech přidají 2 g lithiualuminiumhydridu a vzniklá směs se

zahřívá pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a nadbytek lithiualuminiumhydridu se rozloží přidáním ethylacetátu. Potom se přidá 10% vodný roztok hydroxidu sodného, čímž se rozloží veškeré přítomné organokovové látky a vzniklá směs se dále zředí vodou. Alkalická vodná směs se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropylalkoholu. Organické extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje zbytek dvě látky odpovídající D-6-n-propyl-8 α -hydroxymethylergolinu a jeho 8 β -isomeru. Chloroformový roztok zbytku se chromatografuje na 35 g florisilu za použití chloroformu obsahujícího 2 až 4 % methanolu jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují identické látky, se spojí. Spojením těchto frakcí a odpařením rozpouštědla se získá 870 mg D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolinu, teploty tání 174 až 176 °C. Zbylé frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují druhou látku, se spojí a po krystalizaci ze směsi etheru a hexanu se získá 110 mg D-6-n-propyl-8 α -hydroxymethylergolinu, teploty tání 134 až 135 °Celsia.

Příprava 5

Příprava D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolinu

Asi 0,5 g D-6-n-propyl-8 α -hydroxymethylergolinu se rozpustí ve 20 ml pyridinu. Přidá se 0,5 ml methansulfonylchloridu a vzniklá směs se míchá asi 90 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí 10% vodným roztokem hydroxidu amonného. Alkalická vrstva se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se oddělí, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá zbytek obsahující jako hlavní složku D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolin. Chloroformový roztok tohoto zbytku se chromatografuje na 30 g florisilu za použití chloroformu, jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolin, se spojí a ze spojeného extraktu se odpaří rozpouštědlo. Rekrytalizací vzniklého zbytku se získá 500 miligramů D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolinu, teploty tání asi 95 °C.

Analýza:

vypočteno: C 62,96, H 7,23, N 7,73, S 8,85
nalezeno: C 62,82, H 7,24, N 8,00, S 8,81.

Příklad 1

Příprava D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolinu

Připraví se roztok 470 mg D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolinu v 10 ml dimethylformamidu. Tento roztok se pomalu přidá k roztoku sodné soli methylmerkaptanu připravenému z 1 ml methylmerkaptanu a 520 mg hydridu sodného v 25 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku 4,5 hodiny. Chromatografie na tenké vrstvě alikvotní části reakční směsi vykazuje jednu skvrnu s nižší hodnotou R_f než má výchozí materiál. Reakční směs se zředí vodou a vodná směs se extrahuje několikrát ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se oddělí a spojí a spojené extrakty se promyjí vodou a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Spojené extrakty se vysuší a odpaří se z nich rozpouštědlo. Vzniklý zbytek se rozpustí v etheru a etherický roztok se prefiltruje přes florisil. Rozpuštěním zbytku v 25 ml horkého methanolu se připraví methansulfonátová sůl. Roztok methanolu obsahující ekvivalentní množství methansulfonové kyseliny se přidá k reakční směsi a roztok se ochladí. Směs se potom zředí etherem a vysráží se methansulfonátová sůl. Získá se D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolin ve formě methansulfonátu, teploty tání 206 až 208 °C (rozkl.). Výtěžek 200 mg. Získá se též druhá frakce, výtěžek 220 mg.

D-6-n-propyl-8 α -methoxymethylergolin lze připravit náhradou methylátu sodného za sodnou sůl methylmerkaptanu podle výše uvedeného příkladu.

Jako důkaz použitelnosti sloučenin podle předloženého vynálezu k léčení Parkinsonova syndromu bylo nalezeno, že tyto sloučeniny ovlivňují chování při otáčení zraněných krys při testu používajícím 6-hydroxydopamin. V tomto testu se používají krysy se zraněným neostriem, které se připraví postupem podle Ungerstedta a Arbuthnotta, Brain Res, **24**, 485 (1970). Sloučeniny, které mají aktivitu dopamin-agonistu, způsobují, že krysy se otáčejí v kruhu na opačnou stranu, než je strana se zraněním. Po latentní periodě, která je různá pro různé sloučeniny, se počítá počet otáček během 15minutové periody. D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolinmesylát způsobuje průměrně 98 otáček na zraněnou krysou při IP dávce 0,1 mg/kg a 90 otáček při dávce 0,05 mg/kg. 100 % krysy vykazují otáčení při obou dávkách.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také použitelné jako inhibitory prolaktinu a lze je tedy použít k léčení nevhodné

laktace, jako je laktace po porodu a galaktorrhoea.

Jako důkaz použitelnosti sloučenin podle předloženého vynálezu při léčení chorob, u kterých je žádoucí snižování hladiny prolaktinu, bylo u těchto sloučenin nalezeno, že inhibují prolaktin podle následujícího testu.

Dospělí samci krys kmene Sprague-Dawley, hmotnosti asi 200 g, se umístí v klimatizované místnosti s kontrolovaným osvětlením (světlo ráno od 6 hodin do večera do 20 hodin) a krmí se laboratorní stravou a vodou podle libosti. Každá krysa dostane intraperitoneální injekci 2,0 mg reserpinu ve vodné suspenzi 18 hodin před podáním ergolinového derivátu. Účelem reserpinu je udržet hladinu prolaktinu jednotně zvýšenou. D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolin se rozpustí v 10% ethanolu na koncentraci 10 μ g/ml a injikuje se intraperitoneálně v dávkách 5, 50 a 500 μ g/kg skupi-

nám po 10 krysách. Kontrolní skupina 10 netknutých krys obdrží ekvivalentní množství 10% ethanolu. Jednu hodinu po ošetření se všechny krysy zabijí useknutím hlav a 150 μ l alikvótní části séra se zkoušejí na prolaktin. Výsledky se vyhodnotí statisticky použitím „t“ testu pro výpočet hladiny významnosti „p“ změny hladiny prolaktinu.

Rozdíl mezi hladinou prolaktinu zkoušených krys a hladinou prolaktinu kontrolních krys dělený hladinou prolaktinu kontrolních krys udává procento inhibice sekrece prolaktinu přisuzované sloučeninám podle vynálezu. Tato procenta inhibice pro D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolinmesylát jsou uvedena v tabulce 2 níže. V této tabulce sloupec 1 uvádí použitou dávku, sloupec 2 a 3 hladiny prolaktinu v séru kontrolních krys a zkoušených krys v ng/ml, sloupec 4 procento inhibice a sloupec 5 hladinu významnosti „p“.

TABULKA 2

IP dávka μ g/kg	prolaktin v séru (ng/ml)		% inhibice prolaktinu v séru	hladina významnosti „p“
kontrola	zkoušení			
500	17,7 $\pm$ 2,6	1,9 $\pm$ 0,5	89 %	p < 0,001
50	17,7 $\pm$ 2,6	1,6 $\pm$ 0,3	91 %	p < 0,001
5	17,7 $\pm$ 2,6	4,6 $\pm$ 0,7	74 %	p < 0,001

Sloučeniny podle vynálezu také snižují krevní tlak u krys se spontánní hypertensí a lze je proto též použít pro léčení hypertenze u savců.

Při použití sloučenin podle vynálezu k inhibici sekrece prolaktinu nebo pro léčení Parkinsonova syndromu nebo pro jiné farmakologické účely se ergolin výše uvedeného obecného vzorce II nebo jeho sůl s farmaceuticky vhodnou kyselinou upraví na preparát a podává se nemocným postiženým Parkinsonismem nebo nemocným, kterým je třeba snížit hladinu prolaktinu. Ergolinový derivát se formuluje na přípravek vhodný pro orální nebo parenterální aplikaci, a obvykle se podává v množstvích od asi 0,01 do 3 mg na kg hmotnosti savce. Pro D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolin je výhodná dávka v rozmezí 0,01 do 0,5 mg/kg.

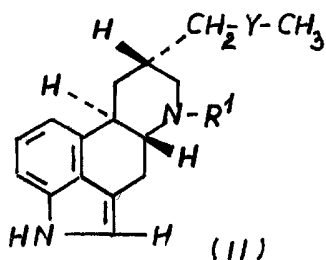
Tyto dávky se obvykle podávají jednou až čtyřikrát denně. Účinné ergolinové sloučeniny, zejména soli s netoxickými farmaceuticky vhodnými kyselinami jsou zejména vhodné pro orální aplikaci a s výhodou se upravují na prostředky pro orální aplikaci, a to jako tablety, suspence, želatinové kapsle apod. Účinná látka se mísí s vhodnými pomocnými látkami, nosiči, ředidly, adjuvanty apod. Příklady obecně používaných ředidel, pomocných látek a nosičů jsou dextrosa, škrob, sacharosa, kukuřičný olej, sorbitol, manitol, propylenglykol, křemičitan vápenatý, ethyllaktát, methylhydroxybenzoát

apod. Typickým preparátem pro orální aplikaci je například preparát obsahující sloučeninu výše uvedeného vzorce, s výhodou ve formě soli s netoxickou farmaceuticky vhodnou kyselinou, v množství asi 0,01 až 0,5 mg ve směsi s obvyklými nosiči, jako je práškový škrob a dextrosa v množství asi 200 mg. Tato směs se může lisovat na tablety nebo plnit do prázdných teleskopických želatinových kapslí pro vhodnou orální aplikaci.

Orální aplikace je výhodná. Při parenterální aplikaci se používá s výhodou subkutánní injekce příslušného farmaceutického preparátu. Ostatní způsoby parenterální aplikace, jako intraperitoneální, intramuskulární nebo intravenosní aplikace jsou stejně účinné. Při intravenosní nebo intramuskulární aplikaci se používá ve vodě rozpustná farmaceuticky vhodná sůl. Například sloučenina výše uvedeného vzorce, zejména sůl, jako je methansulfonát, se například v množství asi 0,5 mg smísí s vhodným ředidlem, jako je manitol, sacharosa apod. a rozpustí se ve vhodném rozpouštědle, jako ve 100 ml roztoku chloridu sodného. Tuto směs lze podávat intravenosně nemocnému, například po kapkách v průběhu 2 až 6 hodin. Alternativně se může účinná sloučenina výše uvedeného vzorce smístit s obvyklým ředidlem a podávat intramuskulárně v dávce asi 0,01 až 0,5 mg dvakrát až čtyřikrát denně.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy D-6-n-propylergolinů obecného vzorce II



kde

Y je kyslík nebo síra a

R¹ je n-propyl a

jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyse-

linami, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu nebo methylátem sodným a popřípadě se isoluje sůl sloučeniny vzorce II s farmaceuticky vhodnou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-n-propyl-8 α -methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu v dimethylformamidu.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-n-propyl-8 α -methoxymethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8 α -mesyloxymethylergolin s methylátem sodným v dimethylformamidu.