

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 20639**

(54) Dérivés de D-6-n-propylergolines, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 471/04; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt ..... 25 septembre 1980.

(3) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 1<sup>er</sup> octobre 1979, n° 080.768.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 15 du 10-4-1981.

(71) Déposant : ELI LILLY AND COMPANY, société constituée sous les lois de l'Etat de l'Indiana, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Edmund Carl Kornfeld et Nicholas James Bach.

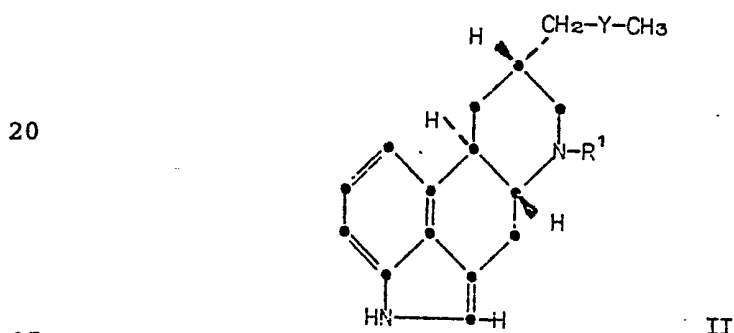
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Langner Parry,  
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne de nouvelles D-6-n-propyl-ergolines qui sont actives sur le plan pharmacologique, des compositions pharmaceutiques contenant les ingrédients  
 5 actifs, des procédés de préparation des composés actifs et leur utilisation pour l'amélioration des symptômes chez l'homme souffrant du syndrome de Parkinson et pour abaisser le niveau de prolactine chez les mammifères.

Le brevet des E.U.A. N° 4.166.182 décrit la  
 10 D-6-n-propyl-8β-méthoxyméthylergoline et la D-6-n-propyl-8β-méthylmercaptométhylergoline, parmi d'autres composés. Ce dernier médicament a reçu le nom générique de pergolide et subit à l'heure actuelle des essais cliniques comme inhibiteur de prolactine et dans le traitement du Parkinsonisme.

15 Selon la présente invention, il est fourni une D-6-n-propylergoline de formule II :



dans laquelle Y est un atome d'oxygène ou de soufre et R<sup>1</sup> est un groupement n-propyle, ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention fournit également un procédé de préparation  
 30 d'une D-6-n-propyl-ergoline ayant la formule précédente II dans laquelle Y est O ou S et R<sup>1</sup> est un groupement n-propyle, ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, procédé qui consiste à faire réagir la D-6-n-propyl-8α-mésyloxyméthylergoline avec le sel de sodium du  
 35 méthylmercaptan ou le méthylate de sodium, et éventuellement à isoler un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Elle fournit également une composition pharmaceutique

qui contient l'ingrédient actif, une D-6-n-propylergoline qui a la formule développée précédente II, Y et R<sup>1</sup> étant tels que décrits, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, associés à un support pharmaceutiquement acceptable approprié.

Elle fournit également une D-6-n-propylergoline ayant la formule développée précédente II pour l'utilisation en vue d'améliorer les symptômes chez un homme souffrant du syndrome de Parkinson et pour inhiber la sécrétion de prolactine chez les mammifères.

Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables de cette invention comprennent les sels dérivés des acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide nitreux, l'acide phosphoreux, etc., ainsi que des sels dérivés des acides organiques non toxiques comme les acides mono et dicarboxyliques aliphatiques, les acides phényl-alcanoïques, les acides hydroxyalcanoïques et alcanedioïques, les acides aromatiques, les acides sulfoniques aliphatiques et aromatiques, etc. Ces sels pharmaceutiquement acceptables comprennent donc les sulfate, pyrophosphate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, phosphate monoacide, phosphate diacide, métaphosphate, pyrophosphate, chlorure, bromure, iodure, fluorure, acétate, propionate, décanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caprate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, subérate, sébacate, fumarate, maléate, mandélate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, méthylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, méthoxybenzoate, phtalate, téréphtalate, benzène-sulfonate, toluènesulfonate, chlorobenzènesulfonate, xylène-sulfonate, phénylacétate, phénylpropionate, phénylbutyrate, citrate, lactate,  $\beta$ -hydroxybutyrate, glycollate, malate, tartrate, méthanesulfonate, propane-sulfonate, naphthalène-1-sulfonate, naphthalène-2-sulfonate, etc.

Les composés de cette invention sont préparés comme suit : on hydrogène de l'acide lysergique, le D-6-méthyl-8 $\beta$ -carboxy-9-ergolène, sur un catalyseur qui est un métal noble, comme un catalyseur au platine, pour obtenir la D-6-méthyl-

8 $\beta$ -carboxyergoline correspondante. L'estérification avec le méthanol acide donne le dérivé 8 $\beta$ -méthoxycarbonylé correspondant. Ce composé est ensuite N-déméthylé par traitement par  
5 le bromure de cyanogène (qui déplace le groupement méthyle par un groupement CN), puis par réduction du dérivé 6-cyané correspondant par le zinc et l'acide acétique. On alkyle ensuite la 8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-ergoline en position 6 avec l'iodure de propyle pour former la D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxy-  
10 carbonyl-ergoline.

On fait ensuite réagir la D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxy-carbonyl-ergoline ainsi préparée avec l'acide m-chloroperbenzoïque et on traite l'intermédiaire résultant par un mélange d'anhydride acétique et de triéthylamine, ce qui donne  
15 le D-6-n-propyl-8-méthoxycarbonyl-7-ergolène. Le mode opératoire est copié sur celui de Stutz et Stadler, Tetrahedron Lett., 5095 (1973) qui effectue une réaction similaire sur le dérivé D-6-méthylé correspondant. La réduction de la double liaison 7,8 par l'hydrogène en présence d'un catalyseur qui est un  
20 métal lourd, comme un catalyseur au platine, fournit la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonyl-ergoline correspondante. Ce mode opératoire de réduction est décrit dans Stutz et al., J. Med. Chem., 21, 754 (1978). En continuant à suivre ce dernier mode opératoire de Stutz et al., on réduit le  
25 groupement méthoxycarbonyle en un groupement hydroxyméthyle par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le groupement hydroxyméthyle est ensuite estérifié par le chlorure de méthane sulfonyle et on fait réagir le méthylate résultant avec le sel de sodium du méthylmercaptan ou le méthylate de  
30 sodium, comme décrit dans les brevets des E.U.A. N° 4.166.182, 3.959.288 ou 3.901.894. Les dérivés 8 $\alpha$ -méthoxyméthylé ou 8 $\alpha$ -méthylmercaptométhylé ainsi obtenus sont généralement isolés sous forme d'un de leurs sels d'addition d'acides, comme un sel formé avec l'acide méthanesulfonique, avec  
35 l'acide maléique, etc...

Cette invention est encore illustrée par les exemples spécifiques suivants.

## Préparation 1

Préparation de la D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-ergoline

On dissout 10 g de D-6-méthyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-  
5 ergoline (dihydrolysergate de méthyle) dans 300 ml de  
dichlorure de méthylène. On ajoute 10 g de bromure de cyano-  
gène et on agite le mélange résultant pendant une nuit à la  
température ambiante. On lave la couche organique d'abord  
avec de l'acide chlorhydrique aqueux dilué pour éliminer  
10 toute substance de départ n'ayant pas réagi, puis avec de  
l'eau. On sèche la couche organique et on en chasse le solvant  
par évaporation. On obtient 10 g de D-6-cyano-8 $\beta$ -méthoxy-  
carbonyl-ergoline fondant à 205-206°C.

On chauffe à la température de reflux sous atmosphère  
15 d'azote pendant 16 heures et demie un mélange de 10 g de la  
6-cyanoergoline précédente, de 50 g de poudre de zinc,  
de 400 ml d'acide acétique glacial et de 80 ml d'eau.  
Puis on filtre le mélange réactionnel et on verse le filtrat  
sur de la glace. On alcalinise le filtrat dilué par addition  
20 d'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. On extrait le filtrat  
maintenant alcalin plusieurs fois avec du chloroforme,  
on réunit les extraits chloroformiques et on lave les extraits  
réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium  
puis on les sèche. L'évaporation du chloroforme donne la  
25 D-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-ergoline.

Sans autre purification, on dissout ce produit dans  
250 ml de diméthylformamide (DMF). On ajoute 7 g de carbonate  
de potassium puis 8,8 ml d'iodure de n-propyle. On agite le  
mélange réactionnel à la température ambiante pendant environ  
30 21 heures, après quoi on le dilue avec de l'eau. On extrait  
le mélange réactionnel dilué plusieurs fois avec de l'acétate  
d'éthyle. On réunit les extraits d'acétate d'éthyle et on les  
lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium,  
puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit la  
35 D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-ergoline sous forme d'un  
résidu cristallisé. On lave les cristaux avec un mélange  
d'éther et d'hexane. La D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-  
ergoline ainsi obtenue fond à environ 206-208°C ; on en  
obtient 5,6 g.

## Préparation 2

## Préparation du D-6-n-propyl-8-méthoxycarbonyl-7-ergolène

- On dissout 3 g de D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonyl-ergoline dans 150 ml de dichlorure de méthylène et on
- 5 refroidit la solution à une température comprise entre - 25 et - 35°C. On y ajoute goutte à goutte une solution de 2 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 15 ml de dichlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel dans ce même intervalle de température pendant environ 20 minutes, après
- 10 quoi on ajoute 1,0 ml d'anhydride acétique et 6,9 ml de triéthylamine. On agite ce mélange réactionnel résultant pendant 90 minutes à une température de - 30 à + 5°C. Puis on dilue le mélange réactionnel avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait le mélange résultant
- 15 avec du dichlorure de méthylène. On lave l'extrait de dichlorure de méthylène avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on le sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu contenant le D-6-n-propyl-8-méthoxycarbonyl-7-ergolène préparé comme précédemment. On chromatographie une
- 20 solution chloroformique du résidu sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant de 0 à 1 % de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent le D-6-n-propyl-8-méthoxycarbonyl-7-ergolène et on en chasse le solvant. On obtient environ
- 25 700 mg fondant à environ 193-194°C avec décomposition.

Analyse calculée : C, 73,52 ; H, 7,14 ; N, 9,03

trouvée : C, 73,58 ; H, 6,85 ; N, 8,93

## Préparation 3

Préparation de la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonyl-ergoline

- 30 On dissout environ 420 mg de D-6-n-propyl-8-méthoxycarbonyl-7-ergolène dans 50 ml d'un mélange solvant 1:2 de DMF et d'acide acétique glacial. On hydrogène la solution dans un appareil d'Adams à une pression d'hydrogène d'environ 4,14 bar sur 0,5 g d'un catalyseur à l'oxyde de platine.
- 35 Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, on filtre le mélange réactionnel et on verse le filtrat sur de la glace. On alcalinise le mélange aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14 N. On extrait le mélange alcalin

résultant avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on le sèche. L'évaporation de l'acétate d'éthyle fournit un résidu qui présente deux  
5 taches principales en CCM, indiquant deux produits de réaction, les isomères 8 $\alpha$  et 8 $\beta$ . On chromatographie une solution éthérée du résidu sur 30 g de Florisil en utilisant de l'éther comme éluant. On montre par CCM que la première fraction d'éluat contient deux taches principales, mais les  
10 fractions 2 et 6 ne contiennent qu'un matériau à une seule tache. On soumet la première fraction à une chromatographie préparative sur couche mince en utilisant de l'éther comme éluant et l'on réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonyl-  
15 ergoline et on en chasse le solvant. Cette substance se déplace plus lentement sur la plaque préparative et, après séparation à partir d'une couche à déplacement plus rapide, est combinée aux fractions 2 à 6. L'évaporation du solvant des fractions réunies fournit la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonyl-  
20 ergoline ayant l'analyse suivante.

Analyse calculée : C, 73,05 ; H, 7,74 ; N, 8,97

trouvée : C, 72,80 ; H, 7,81 ; N, 8,72

On en obtient 0,14 g.

#### Préparation 4

#### 25 Préparation de la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -hydroxyméthylergoline

On dissout dans 126 ml de tétrahydrofurane (THF) 2 g d'un mélange non dédoublé contenant la D-6-n-propyl-8 $\beta$ -méthoxycarbonylergoline et son isomère 8 $\alpha$ , tel que produit par le mode opératoire de l'Exemple 3. On y ajoute 2 g  
30 d'hydrure de lithium et d'aluminium par portions et on chauffe le mélange résultant à la température de reflux pendant une heure et demie. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on décompose l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'acétate d'éthyle. Puis on ajoute de l'hydroxyde de  
35 sodium aqueux à 10 % pour décomposer tous les produits organo-métalliques présents et on dilue encore le mélange résultant avec de l'eau. On extrait le mélange aqueux alcalin plusieurs fois avec un mélange solvant chloroforme-isopropanol. On

réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on les sèche. Une chromatographie sur couche mince du résidu résultant indique deux substances correspondant à la

5 D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -hydroxyméthylergoline et son isomère 8 $\beta$ . On chromatographie une solution chloroformique du résidu sur 35 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant de 2 à 4 % de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM

10 obtient 870 mg de D-6-n-propyl-8 $\beta$ -hydroxyméthylergoline fondant à 174-176°C en combinant les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent cette substance puis en évaporant le solvant. On réunit les autres fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent le second composant et on

15 obtient 110 mg de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -hydroxyméthylergoline fondant à 134-135°C, après recristallisation dans un mélange solvant éther-hexane.

#### Préparation 5

Préparation de la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -métyloxyméthylergoline

20 On dissout environ 0,5 g de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -hydroxyméthylergoline dans 20 ml de pyridine. On ajoute 0,5 ml de chlorure de méthanesulfonyle et on agite le mélange résultant pendant environ 90 minutes à la température ambiante. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'hydroxyde d'ammonium

25 aqueux à 10 %. On extrait la couche alcaline avec de l'acétate d'éthyle. On sépare l'extrait d'acétate d'éthyle, on le lave avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on le sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu contenant la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -métyloxyméthyl-

30 ergoline comme ingrédient principal. On chromatographie une solution chloroformique du résidu sur 30 g de Florisil en utilisant du chloroforme comme éluant. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -métyloxyméthylergoline et on chasse le solvant de l'extrait

35 combiné. La recristallisation du résidu résultant donne 500 mg de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -métyloxyméthylergoline fondant à environ 95°C.

Analyse calculée : C, 62,96 ; H, 7,23 ; N, 7,73 ; S, 8,85



trouvée : C, 62,82 ; H, 7,24 ; N, 8,00 ; S, 8,81

EXEMPLE 1

Préparation de la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhyl-ergoline

- 5 On prépare une solution avec 470 mg de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxy-méthyl-ergoline et 10 ml de DMF. On ajoute cette solution lentement à une solution du sel de sodium du méthylmercaptan, préparée à partir de 1 ml de méthylmercaptan et de 520 mg d'hydru-  
10 re de sodium dans 25 ml de DMF. On agite le mélange résultant à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 4 heures et demie. Une CCM d'une partie aliquote du mélange réactionnel indique une seule tache avec une valeur  $R_f$  inférieure à celle de la substance de départ. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait  
15 le mélange aqueux plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On sépare les extraits d'acétate d'éthyle et on les réunit, et on lave les extraits réunis avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche les extraits réunis et on en chasse le solvant par évaporation.  
20 On dissout le résidu résultant dans de l'éther et on filtre la solution éthérée sur Florisil. On prépare le méthanesulfonate en dissolvant le résidu dans 25 ml de méthanol chaud. On y ajoute une solution méthanolique contenant une quantité équivalente d'acide méthanesulfonique et on  
25 refroidit la solution. Puis on dilue le mélange avec de l'éther et on précipite le méthanesulfonate. On obtient 200 mg de méthanesulfonate de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhyl-ergoline fondant à 206-208°C. On obtient également une seconde fraction de 220 mg.

- 30 On peut préparer la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthoxyméthyl-ergoline en utilisant le méthylate de sodium à la place du sel de sodium du méthylmercaptan dans l'exemple précédent.

- Pour mettre en évidence l'utilité des composés de cette invention dans le traitement du syndrome de Parkinson,  
35 on a trouvé qu'ils modifient le comportement tournant dans un mode opératoire utilisant des rats comportant des lésions dues à la 6-hydroxydopamine. Dans cet essai, on utilise des rats à lésions nigro-néostriatales, que l'on prépare par le

mode opératoire de Ungerstedt et Arbuthnott, Brain Res, 24,  
485 (1970). Un composé ayant une activité potentialisatrice  
de la dopamine fait tourner les rats en cercles contra-  
latéraux au côté de la lésion. Après une période de latence,  
5 qui varie d'un composé à l'autre, on compte le nombre de  
tours sur une période de 15 minutes. Le mésylate de D-6-n-  
propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhylergoline donne une moyenne de  
98 tours par rat ayant subi une lésion à une dose intra-  
péritonéale de 0,1 mg/kg et de 90 tours à une dose de  
10 0,05 mg/kg. 100 % des rats présentent un comportement  
tournant aux deux doses.

Les composés de cette invention sont également  
utilisables comme inhibiteurs de la prolactine et, de ce fait,  
on peut les utiliser dans le traitement d'une lactation  
15 inappropriée, comme la lactation postpartum et la  
galactorrhée.

Pour mettre en évidence leur utilité dans le traite-  
ment des maladies où il est indiqué de réduire la teneur en  
prolactine, on montre que les composés de cette invention  
20 inhibent la prolactine selon le mode opératoire suivant.

On loge des rats mâles adultes de la souche Sprague-  
Dawley pesant environ 200 g dans une pièce à air conditionné  
avec un éclairage déterminé (la lumière est allumée de 6 h  
à 20 h) et on les nourrit avec de la pâtée de laboratoire et  
25 de l'eau à volonté. Chaque rat reçoit une injection intra-  
péritonéale de 2,0 mg de réserpine en solution aqueuse, 18 h  
avant l'administration du dérivé d'ergoline. Le but de la  
réserpine est de maintenir les niveaux de prolactine  
uniformément élevés. On dissout la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthyl-  
30 mercaptométhylergoline dans de l'éthanol à 10 % à une  
concentration de 10  $\mu$ g/ml et on l'injecte par voie intra-  
péritonéale à des doses de 5, 50 et 500  $\mu$ g/kg à des groupes  
contenant 10 rats chacun. Un groupe témoin de 10 mâles  
intacts reçoit une quantité équivalente d'éthanol à 10 %.  
35 Une heure après le traitement, on tue tous les rats par  
décapitation et on titre la prolactine dans des parties  
aliquotes de 150  $\mu$ l de sérum. On évalue les résultats de  
façon statistique en utilisant l'essai "t" de Student pour

calculer le niveau de signification "p" des changements du niveau de prolactine.

La différence entre le niveau de prolactine des rats traités et le niveau de prolactine des rats témoins, divisée par le niveau de prolactine des rats témoins, donne le pourcentage d'inhibition de la sécrétion de prolactine attribuable aux composés de cette invention. Ces pourcentages d'inhibition pour le mésylate de D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthyl-mercaptométhylergoline sont donnés dans le Tableau 2 ci-dessous. Dans le tableau, la colonne 1 donne la dose utilisée, les colonnes 2 et 3 les niveaux de prolactine dans le sérum pour les rats témoins et traités en nanogrammes/ml ; la colonne 4 le pourcentage d'inhibition et la colonne 5 le niveau de signification "p".

TABLEAU 2

Dose IP µg/kg	Prolactine dans le sérum Témoin	Prolactine (ng/ml) Traité	% d'inhibition de la prolactine	Niveau de signi- fication "p"
500	17,7 ± 2,6	1,9 ± 0,5	89 %	P < 0,001
50	17,7 ± 2,6	1,6 ± 0,3	91 %	P < 0,001
5	17,7 ± 2,6	4,6 ± 0,7	74 %	P < 0,001

Les composés de cette invention réduisent également la tension sanguine chez les rats à hypertension spontanée et sont donc potentiellement utiles dans le traitement de l'hypertension chez les mammifères.

5 Pour utiliser les composés de cette invention pour inhiber la sécrétion de prolactine ou pour traiter le syndrome de Parkinson ou pour toute autre action pharmacologique, on prépare et on administre une ergoline, ayant la formule II ci-dessus, ou un de ses sels formé  
10 avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à un sujet souffrant de Parkinsonisme ou ayant besoin de voir son niveau de prolactine réduit. Le dérivé d'ergoline est généralement préparé pour une administration orale ou parentérale commode et est typiquement administré en  
15 quantités allant d'environ 0,01 à 3 mg/kg de poids corporel. Pour la D-6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhylergoline, on utilise de préférence une dose de 0,01 à 0,5 mg/kg.

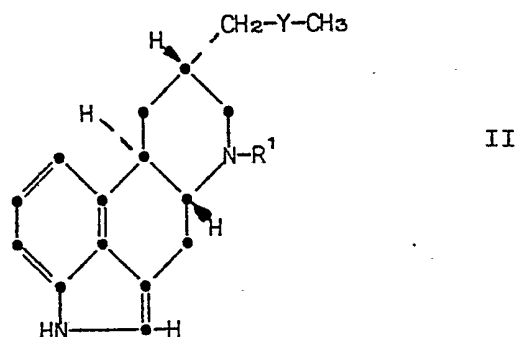
De telles doses sont normalement administrées une à quatre fois par jour. Le dérivé actif d'ergoline, en  
20 particulier les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables non toxiques, convient particulièrement bien à l'administration par voie orale et est de préférence préparé pour l'administration orale et fourni sous forme de comprimés, suspensions, en capsules de gélatine, etc. Le  
25 médicament est préparé de façon appropriée en mélangeant le composé avec des excipients, supports, diluants, adjuvants, etc., tous appropriés. Des exemples des diluants, excipients et supports couramment incorporés comprennent le dextrose, l'amidon, le saccharose, l'huile de maïs, le sorbitol, le  
30 mannitol, le propylèneglycol, le silicate de calcium, le lactate d'éthyle, l'hydroxybenzoate de méthyle, etc. Une composition type pour l'administration par voie orale contient, par exemple, un composé de formule précédente, de préférence sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement  
35 acceptable non toxique, à raison d'environ 0,01 à 0,5 mg, mélangé à des supports courants comme de la poudre d'amidon et du dextrose, environ 200 mg de chaque. Une telle composition peut être pressée en comprimés ou encapsulée

dans des capsules de gélatine vides s'emboîtant, pour une administration orale commode.

- On préfère l'administration par voie orale. Toutefois, si l'on utilise l'administration par voie parentérale,
- 5 l'injection se fait de préférence par la voie sous-cutanée en utilisant une composition pharmaceutique appropriée. D'autres modes d'administration parentérale, comme les voies intrapéritonéale, intramusculaire ou intraveineuse, sont également efficaces. En particulier, avec l'administration
- 10 par voie intraveineuse ou intramusculaire, on utilise un sel pharmaceutiquement acceptable soluble dans l'eau. Par exemple, on peut mélanger un composé ayant la formule précédente, en particulier un sel d'addition d'acide comme le méthane-
- 15 sulfonate par exemple, à raison d'environ 0,5 mg, avec des diluants appropriés comme le mannitol, le saccharose, etc., et le dissoudre dans un solvant approprié, comme 100 ml de sérum physiologique par exemple. Une telle composition peut être administrée par voie intraveineuse à un sujet, par
- 20 exemple goutte à goutte pendant 2 à 6 heures. Ou bien, le composé actif de formule précédente peut être mélangé à des diluants couramment utilisés et administré par voie intramusculaire à une dose d'environ 0,01 à 0,5 mg, deux à quatre fois par jour.

REVENDICATIONS

1. D-6-n-propylergoline de formule



dans laquelle Y est un atome O ou S et R<sup>1</sup> est un groupement n-propyle, ou un de ses sels d'addition d'acides

15 pharmaceutiquement acceptables.

2. D-6-n-propyl-8α-méthylmercaptométhylergoline.

3. D-6-n-propyl-8α-méthoxyméthylergoline.

4. Procédé de préparation d'une D-6-n-propylergoline selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3,

20 caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir la D-6-n-propyl-8α-mésyloxy-méthylergoline avec le sel de sodium du méthylmercaptan ou le méthylate de sodium et éventuellement à isoler un des sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

25 5. Procédé de préparation de la D-6-n-propyl-8α-méthylmercaptométhylergoline selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir la D-6-n-propyl-8α-mésyloxyméthylergoline avec le sel de sodium du méthylmercaptan dans le diméthylformamide.

30 6. Procédé de préparation de la D-6-n-propyl-8α-méthoxyméthylergoline selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir la D-6-n-propyl-8α-mésyloxyméthylergoline avec le méthylate de sodium dans le diméthylformamide.

35 7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme ingrédient actif une D-6-n-propylergoline de formule II selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, associés à un support pharmaceutiquement

acceptable approprié.

8. D-6-n-propylergoline ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, utilisée pour améliorer les
- 5 symptômes chez un humain souffrant du syndrome de Parkinson.

9. D-6-n-propylergoline selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, utilisée pour inhiber la sécrétion de prolactine chez les mammifères.