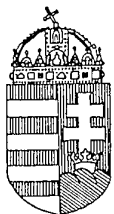


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 077 B

(21) A bejelentés száma: 6835/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 10. 20.
(30) Elsőbbségi adatok:
88/24744 1988. 10. 21. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 89/01263
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/04396

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/48

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1991. 01. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltalálók:

Rossi, Alessandro, Parabiago (IT)
dr. Buonamici, Metilde, Parabiago (IT)
dr. Pegrassi, Lorenzo, Milánó (IT)
Brambilla, Enzo, Mariano Comense (IT)

(73) Szabadalmaz:

Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milánó (IT)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) **Eljárás ergolin-származékokat tartalmazó, hányás és émelygés elleni
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány hatóanyagként (I) általános képletű ergo-
lin-származékokat – ahol

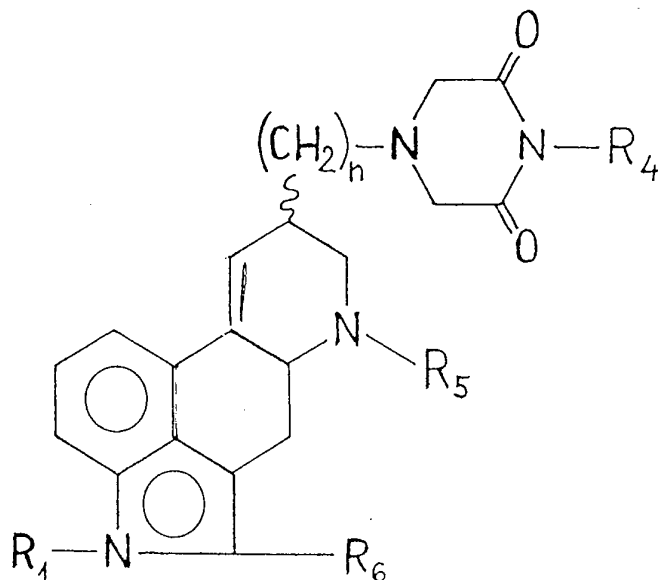
n = 1 vagy 2;

R₁ hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R₄ hidrogénatom, fenilcsoport;

R₅ alkilcsoport; és

R₆ hidrogén- vagy halogénatom –
és sóikat tartalmazó hányás és émelygés elleni gyógy-
szerkészítmények előállítására vonatkozik.



(I)

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként (I) általános képletű ergolin-származékokat – a képletben

n jelentése 1 vagy 2;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport,

R₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

R₆ jelentése hidrogén- vagy halogénatom –

és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat tartalmazó, émelygés és hányás elleni új gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket az EP-A-0197241 számú leírásban írják le, illetve az EP-A-0197241 számú leírásban ismertetett módszerekkel állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek az EP-A-0197241 számú leírás szerint például úgy állíthatók elő, hogy egy (II) általános képletű ergolin-származékot egy (III) általános képletű piperazin-származékkal kondenzálunk – a képletekben R₁, R₄, R₅, R₆ és n a fenti jelentésűek, X klór- vagy brómatom vagy meziloxi- vagy toziloxicsoport. A reakció megvalósítható szerves oldószerben, például toluolban, xilolban, acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfidban, katalitikus mennyiségű katalizátor, így kálium- vagy nátrium-jodid jelenlétében, 80 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, 2–24 óra alatt. A reakcióhoz a piperazin-származékot feleslegben alkalmazhatjuk, és ebben az esetben savmegkötőként szolgál, vagy a reagenseket egyenértéknyi mennyiségben használhatjuk és savmegkötőt alkalmazunk, így szerves karbonátot vagy trietil-amint. Ha a reakció befejeződött, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot kristályosítással vagy kromatografálással ismert módon tisztítjuk. A (II) és (III) általános képletű vegyületek ismertek és ismert módszerekkel megfelelő kiindulási vegyületekből állíthatók elő.

A savaddíciós sókat az (I) általános képletű vegyületeknek például etanolos oldatban megfelelő savval való reagáltatásával és a képződött sónak éterrel való leválasztásával állíthatjuk elő.

Az EP-A-0197241 számú szabadalmi leírásban bemutatják bizonyos ergolin-származékok funkcionális anti-dopaminerg hatását normál egereken. Azt közlik, hogy a vegyületek mérsékeltől jó antihipertenzív hatással rendelkeznek, és szorongást oldó és antipszichotikus gyógyszerek hatóanyagaiként alkalmazhatók.

Megállapítottuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek a pszichózisban és szorongáson kívül váratlanul jól használhatók más, ezekkel okozati összefüggésben nem lévő betegségek kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületek blokkolják a citotoxikus szerek, például a cisplatin és a besugárzásos kezelés által kiváltott hányási válaszfunkciót. A vegyületek ezért hasznosak a rák kezelésével járó hányinger és hányás kezelésére.

A találmány tehát egy (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sójának hányás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására szolgáló eljárásban való felhasználásával foglalkozik. A hatóanyagként (I) általános kép-

letű vegyületet vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény olyan eljárással állítható elő, amelyben a fenti, ismert módon előállított hatóanyagot egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval és/vagy hígítóval keverjük össze, és a keveréket utána hányás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletben

az 1–4 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butilcsoport;

R₁ általában hidrogénatomot, metil- vagy izopropilcsoportot, előnyösen hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent;

R₄ előnyösen hidrogénatomot jelent;

R₅ metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, izobutilcsoportot, előnyösen metilcsoportot jelent;

ha R₆ jelentése halogénatom, akkor fluoratom, klóratom vagy brómatom lehet, előnyösen klóratomot, brómatomot vagy hidrogénatomot jelent;

a hullámos (~) vonalak azt jelzik, hogy a 8- vagy 9-helyzetben lévő szubsztituensek lehetnek vagy α-konfigurációjúak, azaz a gyűrű síkja alatt elhelyezkedők, vagy β-konfigurációjúak, azaz a gyűrű síkja felett elhelyezkedők, vagy mindkét helyzetűek, azaz a fentiek keverékei, például diasztereoizomerként; a 8-helyzetben lévő szubsztituens előnyösen β-konfigurációjú, a 9-helyzetben lévő szubsztituens pedig α-konfigurációjú.

A jelen találmány szerint előnyösen használható ergolin-származékot az 1. táblázatban soroljuk fel.

1. táblázat

Laboratóriumi kód	Kémiai név	Hivatkozás
FCE 23884	9,10-didehidro-8β-[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-6-metil-ergolin R ₁ =R ₄ =R ₆ =H; R ₅ =metil; n=1)	EP-A-197241 5. példa

A következő példa az (I) általános képletű vegyületek előállításának bemutatására szolgál.

1-Etil-6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,4-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin (R₄=R₆=hidrogénatom, R₁=etilcsoport, n=1, R₅=metilcsoport)

44,2 g 1-etil-6-metil-9,10-didehidro-8β-toziloxi-metil-ergolin, 2,2 g piperazin-3,5-dion és 0,2 g kálium-jodid 80 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 5 óra hosszat 80 °C-on melegítjük. Ezután az oldószert elpárologtatjuk, a száraz maradékot metilén-kloridban oldjuk, vízzel és nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés és az oldószer elpárologtatása után a terméket metanolból kristályosítjuk. 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 221–223 °C-on olvad.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek körébe tartozó következő vegyületeket állítottuk elő az EP-A-197241 szabadalmi bejelentésben illetve a példában részletesen leírtakhoz hasonló módon:

9,10-didehidro-8 α -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-6-metil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =hidrogénatom, R_5 =metilcsoport, $n=1$);

9,10-didehidro-8 α -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-6-propil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =H, R_5 =propilcsoport, $n=1$);

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-2-klór-6-metil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =hidrogénatom, R_5 =metilcsoport, $n=1$);

2-bróm-9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-6-metil-ergolin, ($R_1=R_4$ =H, R_5 =metilcsoport, R_6 =bróm-atom, $n=1$), olvadáspont=242–245 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-1,6-dimetil-ergolin, ($R_1=R_5$ =metilcsoport, $R_4=R_6$ =H, $n=1$), olvadáspont: 216–218 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-etil]-6-metil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =H, R_5 =metilcsoport, $n=2$), olvadáspont: 242–244 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-4-fenil-piperazin-1-il)-metil]-6-metil-ergolin, ($R_1=R_6$ =H, R_5 =metilcsoport, R_4 =fenilcsoport, $n=1$), olvadáspont: 240–242 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-1-izopropil-6-metil-ergolin, ($R_4=R_6$ =H, R_1 =izopropilcsoport, R_5 =metilcsoport, $n=1$), olvadáspont: 137–140 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-6-propil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =H, R_5 =propilcsoport, $n=1$), olvadáspont: 250–253 °C;

9,10-didehidro-8 β -[(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-metil]-1-etil-6-metil-ergolin, ($R_1=R_4=R_6$ =H, R_5 =etilcsoport, $n=1$), olvadáspont: 221–223 °C;

Az (I) általános képletű ergolinszármazékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik citotoxikus szerek által kiváltott hányás kezelésénél alkalmazhatók. Így a rákterápiával járó émelygés és hányás kezelésében hatásos gyógyszerkészítmények előállítására használhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik citotoxikus szerek által kiváltott hányás kezelésére használhatók, amennyiben a páciensnek szükség szerinti mennyiségben beadják az illető vegyület vagy sója terápiásan hatásos mennyiségét.

Citotoxikus szerekre példaként a rák kemoterápiában rutinszerűen használt szerek, így ciszplatin, dextrorubicin, ciklofoszfamid, főként a ciszplatin említhetők. Az (I) általános képletű vegyület vagy valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható sójának beadása szájon át vagy parenterális úton történhet.

Az előbbieken leírt rendellenességek kezelésére hatásos mennyiség a találmány szerinti vegyületek relatív hatásosságától, a kezelt rendellenesség természetétől és súlyosságától és a kezelt emlős súlyától függ. Egy 70 kg-os felnőtt kezelésére alkalmas egységdózis rendszeren 0,5–100 mg (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

Az egységdózisok naponta egyszer vagy egynél többször, például naponta 2, 3 vagy 4 alkalommal, leginkább naponta 1–3 alkalommal adhatók be, azaz

körülbelül 0,001-től 50 mg/kg/nap, leginkább 0,002-től 25 mg/kg/nap mennyiségig terjedő tartományba eső mennyiségben. Az előbb említett dózistartományoknál semmilyen káros toxikológiai hatást nem jeleztek.

Az itt leírt hatóanyagok és sóik beadása a hányásellenes szerek beadásának bármely elfogadott módján történhet.

A beadás módja lehet parenterális, orális, buccalis, peroralis, transzdermális, intranazális, vagy egyéb más alkalmas mód. A szájon át való beadásra szánt készítmények az előnyösek, mivel sokkal alkalmasabbak általános felhasználásra.

A szándékolt beadási módtól függően az ilyen készítmények szokásos módon formázhatók, vagy készíthetők a hatóanyagnak a szándékolt gyógyászati alkalmazás esetében szükséges mennyiségének biztosítására alkalmas más gyógyszerformák is. A készítmény valamilyen szokásos gyógyszerészeti hordozót vagy segédanyagot és egy (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz, vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóit, és tartalmazhat még továbbá más gyógyhatású szereket, gyógyszerészeti hatóanyagokat, hordozókat, segédanyagokat, stb. is.

Szilárd készítmények esetében a szokásos nem toxikus szilárd hordozókra például gyógyszerkönyvi minőségű mannit, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharinát, talkum, cellulóz, glükóz, szacharóz, magnézium-karbonát és hasonlóak említhetők. Folyékony gyógyszerkészítmények például egy előbbiekben meghatározott hatóanyag és adott esetben valamilyen gyógyszerészeti segédanyag valamilyen hordozóban, például vízben, nátrium-klorid oldatban, vizes glükózoldatban, glicerinben, etanolban, vagy hasonlóban való feloldásával vagy szuszpendálásával készülhetnek.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben hatóanyagként alkalmazott anyagok hatását a következő farmakológiai adatokkal szemléltetjük:

Farmakológiai adatok:

Apomorfinnal és kemoterapeutikumokkal előidézett hányás gátlása:

13–18 kg testsúlyú, a Morini Laboratóriumokban (CR, Olaszország) kitenyésztett hím és nőstény felnőtt vizslákat egyénenként tartunk és táplálunk (300 g Altromin® standard diéta), és két órával a kísérlet kezdete előtt szabadon hozzáférhetően kapnak vizet.

1) Apomorfinnal kiváltott hányás gátlása.

A kutyáknak injekcióban bőr alá 0,1 mg/kg apomorfint adunk, ami az összes vizsgált állatnál 5–10 percen belül garantáltan hányást vált ki.

Az apomorfinnal kiváltott hányás elleni védelem a vizsgált vegyületek dopamin antagonistá hatásának mértéke a röntgenbesugárzás utáni területen (area postrema) lévő kemoreceptor triggerzónánál. Az FCE 23884-et az agonista beadása előtt 30 perccel bőr alá adjuk be. A hányási események számát és a gyomortartalom első kiöklendezése előtti roham fellépését (lapangási idő) az agonista beadásától számított két órán belül minden egyes állat esetében kiértékeljük.

2) Cisplatin által kiváltott hányás gátlása.

Az FCE 23884-et vagy a hordozót vagy a referenciavegyületet (metoklopramid) 3 mg/kg cisplatin intravénás injektlása előtt 30 perccel és utána 2 órával adjuk be intravénásan. A hatóanyagnak ez a dózisa a kezelt állatok 100%-ánál hányást váltott ki.

A hányást gátló hatást az agonista beadását követő 5 órán keresztül értékeltük.

Mindenegy kutya esetében számon tartottuk a hányási események számát és a lappangási időt.

Eredmények:

1) Az apomorfinnal kiváltott hányás gátlása.

Az FCE 23884 bőr alá adva 50 µg/kg dózisban az összes állatnál teljesen meggátolja az apomorfinnal kiváltott hányást; 10 µg/kg dózisban még az állatok 2/6-át védi tökéletesen a hányástól; ennél a dózisonál a többi állatnál is megnövekedett lappangási idő és kisebb számú hányási válaszreakció észlelhető. A legalacsonyabb dózisonál (bőr alá 5 µg/kg) a két kezelt állat ugyan hányt, de még csökkent számú hányási esemény volt észlelhető (lásd a 2. táblázatot).

2) Cisplatinnal kiváltott hányás gátlása.

Az FCE 23884 intravénásan adva 250 µg/kg dózisban tökéletesen meggátolta a cisplatin által kiváltott hányást;

125 µg/kg dózisonál még a kutyák 3/4-ét védte tökéletesen a hányástól; a többi kutya esetében csak késleltetett lappangási idővel jelentkezett a hányási válaszreakció. A legalacsonyabb dózisonál (intravénásan 62,5 µg/kg) még az állatok 1/4-e volt védve (lásd a 2. táblázatot). A referenciavegyület, a metoklopramid a várt antagonist hatást intravénásan adott 6 mg/kg dózisonál fejtette ki; ténylegesen a kezelt állatok 5/6-át védte teljesen a hányástól.

Következtetések:

A bőr alá és intravénásan adott FCE 23884 kifejezett hatást mutatott kutyánál apomorfinnal és kemoterápiásan kiváltott hányás ellen. A vegyület különösen hatásos volt apomorfinnal kiváltott hányás ellen: bőr alá adva 50 µg/kg dózisban az összes állatot tökéletesen védte a hányástól; intravénásan adva az FCE 23884-et, az 125 µg/kg dózisban csaknem teljesen meggátolta a hányási válaszreakciókat a citotoxikus szer beadását követően.

2. táblázat

Apomorfinnal kiváltott hányás gátlása kutyáknál
(0,1 mg/kg bőr alá adva)

Vegyület	Dózis (mg/kg bőr alá)	Hányás/vizsgált állatok száma	Hányási események (X±S.E.)	Lappangási idő percben	Hányási esemény/kutya/5 óra
Konyhasóoldat	–	12/12	6.7±1.3	5	1,11,15,4,5,14,10,2,4,4,6,4.
FCE 23884	0.5000	0/2	0	–	–
FCE 23884	0.1000	0/2	0	–	–
FCE 23884	0.0500	0/2	0	–	–
FCE 23884	0.0100	4/6	1.0±0.4	9.5	0,1,3,0,1,1
FCE 23884	0.0050	2/2	1.5±0.5	7	2,1.

3. táblázat

Cisplatinnal kiváltott hányás gátlása kutyáknál
(3 mg/kg intravénásan)

Vegyület	Dózis (mg/kg intravénásan x2)	Hányás/vizsgált állatok száma	Hányási események (X±S.E.)	Lappangási idő percben	Hányási esemény/kutya/5 óra
Konyhasóoldat	–	11/11	9.4±1.5	150	17,6,6,10,11,15,5,3,16,8,6.
FCE 23884	0.2500	0/1	0	–	–
FCE 23884	0.1250	1/4	0.25±0.25	255	1,0,0,0.
FCE 23884	0.0625	3/4	5.5±1.9	142	0,8,8,6.
METOCLOPRAMIDE	6.0000	1/6	0.5±0.5	270	0,0,3,0,0,0.

Más (I) általános képletű vegyületek is vizsgálhatók és hatásosnak találhatók a fenti vizsgálatban.

A 4. táblázatban felsorolt vegyületeket in vitro vizsgáltuk az 5HT_{1A} receptorokhoz való affinitásuk alapján. A szakirodalomból ismeretes (US-A-4 943 428), hogy

emlősök agyában a szerotonin-1A helyek a hányási és émelygési tüneteket kiváltó központban vagy annak közelében helyezkednek el, így a szerotonin-1A receptorokhoz (5HT_{1A}) való affinitás meghatározása alkalmas a hányás és émelygés elleni hatás vizsgálatához.

4. táblázat
5HT_{1A}-receptorokhoz való affinitás

Vegyület neve	Jele	IC ₅₀ (mol)
1. 6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 23884	1.10 ⁻⁸
2. 2-bróm-6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 26354	27.10 ⁻⁸
3. 1,6-dimetil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 26406	16.10 ⁻⁸
4. 1-etil-6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 26511	68.10 ⁻⁸
5. 2-klór-6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 26705	4.10 ⁻⁸
6. 6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-4-fenil-piperazin-1-il-metil)-ergolin	FCE 26353	1.10 ⁻⁸

Módszer: Mall és mtsai, J. Neurochem. 44, 1685–1695 (1985)

Radioligandum: [³H]-8OH-2-[di(n-propil)-amino]-tetralin

Agytájék: hippokampus

Inkubációs körülmények: pH 7,7, 30 perc, 25 °C-on.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű ergolin-származékot – a képletben

n értéke 1 vagy 2,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R₆ jelentése hidrogén- vagy halogénatom – vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve émelygés és hányás elleni gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₁ metilcsoport, R₄, R₅, R₆ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₄ fenilcso-

port, R₁, R₅, R₆ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₅ metilcsoport, R₄, R₁, R₆ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében a 8-helyzetű szubsztituens β-konfigurációjú, R₁, R₄, R₅, R₆ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₆ hidrogén-, klór- vagy brómatom, R₁, R₄, R₅ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 6-metil-9,10-didehidro-8β-(3,5-dioxo-piperazin-1-il-metil)-ergolint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

8. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű ergolin-származékot – a képletben

n értéke 1,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése hidrogénatom,

R₅ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R₆ jelentése hidrogén- vagy halogénatom –

vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve émelygés és hányás elleni gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

(Elsőbbsége: 1988. 10. 21.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₁ metilcsoport, R₄, R₅, R₆ és n a 8. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1988. 10. 21.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R₅ metilcsoport, R₄, R₁, R₆ és n a 8. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1988. 10. 21.)

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében a 8-helyzetű szubsztituens β-konfigurációjú R₁, R₄, R₅, R₆ és n a 8. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1988. 10. 21.)

12. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyü-

leteket alkalmazunk, amelyek képletében R_6 hidrogén-, klór- vagy brómatom, R_1 , R_4 , R_5 és n a 8. igénypontban megadott jelentésűek.

(Elsőbbsége: 1988. 10. 21.)

13. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 6-metil-9,10-didehidro-8 β -(3,5-dioxo-piperazin-1-il)-ergolint alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 20.)

