

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200557 B

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/48

(22) Bejelentés napja: 1988.11.18. (21) 5971/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(8727236) 1987.11.20. GB
(8822424.1) 1988.09.23. GB

(40) Közzététel napja: 1989.06.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.07.30.

(72) Feltalálók:
dr. BUONAMICI Metilde,
Parabiago,
dr. PEGRASSI Lorenzo,
dr. ROSSI Alessandro,
MANTEGANI Sergio,
Milánó, (IT)

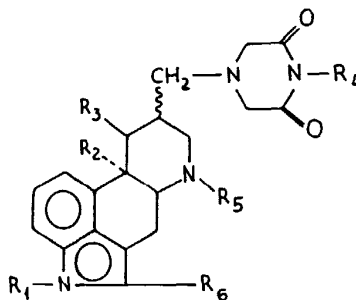
(73) Szabadalmas:
Farmitalia Carlo Erba s.r.l.,
Milánó, (IT)

(54) ELJÁRÁS EXTRAPIRAMIDÁLIS SZINDRÓMÁK KEZELÉSÉRE ALKALMAS, ERGOLIN- SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás ismert módon elő-
állított (I) általános képletű hatóanyagot tar-
talmazó, extrapiramidális szindrómák - példá-
ul Parkinson-klór - kezelésére alkalmas új
gyógyszerkészítmény előállítására.

Az (I) általános képletben R₁ hidrogén-
atomot vagy metilcsoportot, az R₂ és R₃ vagy
hidrogénatomot jelentenek, vagy pedig
együtt kémiai kötést alkotnak, az R₄ hidro-
génatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, az
R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoport, az R₆ pedig
hidrogén- vagy halogénatom lehet.



HU 200557 B

A leírás terjedelme: 7 oldal, 1 rajz, 1 ábra

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó, extrapiramidális szindrómák kezelésére alkalmas új gyógyszerkészítmény előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket és az előállításukra vonatkozó eljárásokat az A-0197241-es számú európai szabadalmi leírás ismerteti. Ez a szabadalmi leírás bemutatja e vegyületek funkcionális anitidopaminerg aktivitását, normál egerek esetében. E vegyületek antihipertenzív (vérnyomáscsökkentő) hatása közepes, illetve jó, ezen kívül azonban szorongásgátló és antipszichotikus (pszichózis kezelésére alkalmas) szerekként is használhatók.

Ismeretes, hogy a bromokriptin - egy dopaminerg aktivitású ergot-(anyarozs)-származék-, hatékony antiparkinson szer, súlyos mellékhatásai miatt azonban klinikai alkalmazhatósága korlátozott. A bromokriptin káros mellékhatásai közé sorolhatjuk a következőket: hányás, alacsony vérnyomás, aritmias szív működés, hideg időben az ujjakon fellépő érgörcs, kötőhártya-irritáció, kettőslátás, orrdugulás, székrekedés, továbbá az a tünetegyüttes, melyet az alsó végtagok kétoldali, vörös, lágy ödémája, valamint neuroendokrin zavarok jellemeznek. Ezek a problémák arra az okra vezethetők vissza, hogy a bromokriptin mind a centrális, mind pedig a perifériás dopaminreceptorokra kifejti agonista hatását.

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű ergolinszármazékok - nem várt módon - más, a pszichózis-tól és a szorongástól eltérő betegségek kezelésére is alkalmasak.

Az eddigiekben ugyanis ezeket az ergolinszármazékokat anti-pszichotikumként ismerték és alkalmazták olyan betegségek kezelésére, melyeket a szervezetben felhalmozódott dopamin okozott. A jelenlegi vizsgálatok szerint azonban dopamin hiányos betegségek kezelésére is felhasználhatók, mivel meglepően hatékony dopamin-agonistáknak bizonyultak olyan állatkísérletek során, melyekben előzetesen - megfelelő beavatkozások segítségével - a centrális dopamin-receptorok superszenzitivitását (túlérzékenységet) váltottuk ki.

A találmány tárgya eljárás extrapiramidális szindrómák - például Parkinson-kór - kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására. Az eljárás során az ismert módon előállított (I) képletű vegyületet vagy valamely gyógyszerészetiileg elfogadható sóját gyógyszerészeti szempontból megfelelő oldószerrel, illetve vivőanyaggal és adott esetben adalékanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Az „ismert módon előállított” kifejezés a jelen találmány elsőbbségi napja előtt publikált eljárásokat jelenti.

Például az A-197241 számú európai szabadalmi leírás szerint a kiindulási ergolin-

-származékot megfelelően szubsztituált piperazin-vegyülettel kondenzálják szerves oldószerben, katalizátor - célszerűen kálium- vagy nátrium-jodid - jelenlétében, 80-150 °C hőmérsékleten, majd a reakció befejezése után a terméket valamely ismert módon tisztítják.

Az (I) általános képletben

- R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot,
 R₂ és R₃ vagy hidrogénatomot jelentenek, vagy pedig együtt kémiai kötést alkotnak,
 R₄ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R₆ pedig hidrogén- vagy halogénatom lehet.

Az (I) általános képletű ergolin-származékoknak és sóiknak kevesebb a mellékhatásuk, mint a bromokriptinnek. Csak az extrapiramidális szindrómák - például a Parkinson-kór - következtében megváltozott centrális receptorokra fejtenek ki jelentős dopaminerg aktivitást. E szerek alkalmazhatók önmagukban, vagy pedig más antiparkinson szerekekkel együtt.

Az (I) általános képletben az R₄ előnyösen metil-csoport vagy hidrogén-atom. Az R₅ lehet metil-, etil-, n-propil-, izo-propil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, izobutil-csoport. Az R₅ előnyösen metil-csoport. Amennyiben az R₆ valamilyen halogén-atom, lehet fluor-, klór- vagy bróm-atom. Előnyösen az R₆ klór- vagy bróm-atom, illetve hidrogén-atom.

Az (I) általános képletben látható hullámvonal (wavy) azt jelzi, hogy a 8-as helyzetben lévő szubsztituens egyaránt lehet α-konfigurációban - azaz a gyűrű síkja alatt -, illetve β-konfigurációban - azaz a gyűrű síkja felett -, illetve mindkét eset egyszerre is fennállhat, amikor a kétféle konfiguráció úgynevezett racém keverék formájában fordul elő. Előnyösen a 8-as helyzetben található szubsztituens β-konfigurációban van.

A találmány szerint felhasználható, egyes ergolin-származékokat az I. táblázat mutatja be, melyek nem mindegyike képezi a találmány tárgyát.

I. Táblázat

Laboratóriumi kód	Kémiai név	Hivatkozás (referencia)
FCE 23884	6-metil-9,10-didehidro- -8 β -(3,5-dioxo-piperazin- -1-il-metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =CH ₃ R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 5. példa
FCE 23952	1,6-dimetil-8 β -(3,5-dioxo- -piperazin-1-il-metil)-ergolin (I:R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₆ =H, R ₁ =R ₅ =CH ₃)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 2. példa
FCE 23710	6-metil-8 β -(3,5-dioxo-4-metil)- -piperazin-1-il-metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₆ =H, R ₄ =R ₅ =CH ₃)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 3. példa
	6-metil-8 β -(3,5-dioxo-piperazin- -1-il-metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =CH ₃)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
	6-metil-9,10-didehidro-8 α - -(3,5-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =CH ₃ , R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
	6-allil-9,10-didehidro-8 β - -(3,5-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =allil, R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
FCE 26291	6-propil-9,10-didehidro-8 β - -(3,5-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =propil, R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
	6-propil-9,10-didehidro-8 α - -(3,4-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =R ₆ =H, R ₅ =propil, R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
	2-klór-6-metil-9,10-didehidro- -8 β -(3,5-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =H, R ₅ =CH ₃ , R ₆ =Cl, R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa
FCE 26354	2-bróm-9,10-didehidro-8 β - -(3,5-dioxo-piperazin-1-il- -metil)-ergolin (I:R ₁ =R ₄ =H, R ₅ =CH ₃ , R ₆ =Br, R ₂ +R ₃ = kötés)	A-197241 számú európai szabadalmi leírás 1. példa

Az (I) általános képletű ergolin-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik igen jól alkalmazhatók az extrapiramidális szindrómák - például a Parkinson-kór - kezelésében.

Ily módon tehát ezek a szerek felhasználhatók a Parkinson-kór ellen hatásos gyógyszerek előállítására, valamint - amennyiben más antiparkinson szerekkel együtt alkalmazzuk őket -, a hatékonyság fokozására és a mellékhatások enyhítésére.

Biológiai tesztek

A találmány szerinti ergolin-származékok antidopaminerg aktivitását az apomorfinnal kiváltott mázsási magatartás gátlásának segítségével vizsgáltuk [Protais, P. és munkatársai, *Psychopharmacology*, 50, 1, (1976)].

A kapott eredményeket a II. táblázat mutatja be.

II. Táblázat

Vegyület	Apomorfin antagonizmus (ED ₅₀ , mg/kg p.o.)
FCE 23884	0,5
FCE 23952	0,9
FCE 23710	2,2
Bromokriptin	10 mg/kg dózisban hatástalan

A 6-OHDA léziós patkányok forgási magatartására gyakorolt hatás

Az 1. ábra szerinti vegyület dopamin-agonista tulajdonságait korábban oly módon fedezték fel, hogy 6-hidroxi-dopaminnal egyoldali léziókat hoztak létre patkányok dopaminerg nigrostriatalis rendszerében, és ezáltal ellenoldali forgást váltottak ki az állatoknál. [U. Ungerstedt és munkatársai által leírt elvek szerint; *Brain Research* 24, 485. (1970)].

Módszerek

Him (ICR) Wistar patkányokat (290-310 g) intraperitoneálisan adott, 50 mg/kg dózisú nátrium-pentabarbital segítségével elaltattunk, majd Stoelting-féle sztereotaxikus készülékben rögzítettük az állatokat, és az egyik oldali substantia nigra, pars compacta agyterületre 6-hidroxi-dopamint (6-OHDA) iniciáltunk. (8 µg szabad bázis 4 µl sóoldatban, melyet 0,2%-os aszkorbinsav segítségével tartottunk jéghideg hőmérsékleten. A beadás sebessége 1 µl/perc volt).

A neurotoxint 10 µl-es Hamilton fecskendő segítségével juttattuk be az állatok agyába, az alábbi koordinátáknak megfelelően:

A: az interaurális (a két fület összekötő) vonaltól 3,7 mm-re előre felé;

V: az interaurális vonaltól 2,2 mm-re hátrafelé;

L: a középvonalától 2,2 mm-re oldal felé.

A koordináták megválasztása Paxinos és Watson szerint történt (a patkány sztereotaxikus koordinátái). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney, Australia, 1982).

A tűt beadást követően még öt percig a helyén hagytuk, majd lassan húztuk ki onnan.

Az altatásból történő ébredést követően a patkányokat ketrecben helyeztük el, ahol tetszés szerinti mennyiségű táplálékot és vizet fogyaszthattak.

Háromhetes felgyógyulási periódust követően az állatoknak apomorfin injekciót adtunk (0,5 mg/kg s.c.), majd ezt követően azonnal nyomtató egységgel ellátott, automatizált rotométer készülékbe helyeztük be őket, 3 órás időtartamra.

Kizárólag azokat a patkányokat vontuk be a vegyületek vizsgálatába, melyek a kontrollidőszakban legalább 250 teljes, ellenoldali forgást végeztek.

A vizsgálandó vegyületeket szubkután injekció formájában adtuk be. A forgási magatartás előfordulását hat órán keresztül, minden egyes alkalommal feljegyeztük.

Valamennyi vizsgált vegyületet adott térfogatban (2 ml/testsúly kg) vittük be.

Az eredményeket a III. táblázat mutatja be.

III. Táblázat

A vizsgált vegyületek hatása a 6-OHDA léziós patkányok forgási magatartására

Vegyületek	mg/kg s.c.	Forgó patkányok/ /Kezelt patkányok	Az ellenoldali forgások száma (\bar{X}) a forgó patkányok között
FCE 23884	1,0	5/5	2146
	0,5	10/10	2591,7
	0,1	9/10	1317,5
FCE 23952	1,0	4/4	710,5
FCE 23710	1,0	4/4	1829,2
FCE 26354	0,5	10/10	2075
FCE 26291	0,01	9/10	1146
Bromokriptin	1	6/9	1922,3

Tájékoztató jellegű akut toxicitási vizsgálatok eredményei szerint a vegyületek akut toxicitása patkányban magasabb, mint 300 mg/kg p.o.

A vegyületek tehát antiparkinson szerként alkalmazhatók.

A fenti indikáció alapján beadott aktív hatóanyag mennyisége - természetesen - függ a kezelendő személytől, a betegség súlyosságától, az alkalmazás módjától és a szert rendelő orvos véleményétől.

A hatékony dózis azonban körülbelül 0,01 és körülbelül 5 mg közötti tartományba esik, előnyösen naponta 1-5-ször 0,01 és 2 mg közötti - egységnyi adagra bontva, vagy pedig elhúzódó hatóanyag-leadású készítmény formájában.

Adagolás és készítmények

A találmány szerinti aktív vegyületnek, illetve sóinak adagolása történhet az antiparkinson szerek bármely, elfogadott beadási módja szerint.

Az alkalmazás módja lehet parenterális, orális, bukkális, perorális, transzdermális, intranazális, illetve egyéb, megfelelő adagolási eljárás.

Az alkalmazni kívánt adagolási módtól függően az ilyen készítmények előállíthatók hagyományos formában, vagy pedig egyéb gyógyszerészeti, hatóanyag-adagolási rendszerek formájában, melyek a szert az elérni kívánt terápiás hatáshoz szükséges sebességgel és mennyiségben bocsátják ki.

A készítmény tartalmazhat valamilyen hagyományos gyógyszerészeti vivóanyagot vagy kötőanyagot, valamint az (I) képletű aktív vegyületet, vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóit, továbbá egyéb orvosi,

illetve gyógyszerészeti hatóanyagokat, vivóanyagokat, adjuvánsokat, stb. is.

Szilárd gyógyszerkészítmények esetén alkalmazható hagyományos, nem toxikus, szilárd vivóanyagok közé tartoznak például a következők: gyógyszerészeti minőségű mannitol, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, a szacharin nátrium-sója, talkum, cellulóz, glükóz, szacharóz, magnézium-karbonát és hasonlóak. A folyékony formában alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítása történhet például feloldás, diszpergálás, stb. útján, amikor valamely, fent említett, aktív hatóanyagot és valamely tetszés szerinti gyógyszeradjuvánst valamilyen vivóanyagban, például vízben, sóoldatban, vizes dextrózban, glicerinben, etanolban, illetve hasonló anyagban oldunk fel, oldat, illetve szuszpenzió létrehozása céljából.

Az FCE 23884 jelű vegyületet tartalmazó szer tekinthető az előnyös készítménynek.

Az alábbi példák a találmány további szemléltetésére szolgálnak, anélkül, hogy korlátoznák érvényességét.

1. példa

A rezerpinnel kezelt egerek motoros (mozgási) aktivitása

Módszer:

CrI:CD¹-1 (ICR) BR törzsből származó, hím egereket (22-25 g) használtunk fel a vizsgálatok során. A szereket 0,5 ml/100 g testsúly injekciós térfogatban adtuk be. Az egerek motoros aktivitását 5-90 percen keresztül kísértük figyelemmel, két, „Columbus” típusú aktivitásmérő készülék segítségével,

amelybe ketrecenként 5-5 állatot helyeztünk, minden egyes kezelést követően. A vizsgált szerekkel kezelt állatok aktivitását összehasonlítottuk a rezerpinnel (5 mg/kg i.p.) és sóval kezelt (kontroll) egerekével.

Minden egyes alkalomra 5-5 egerből álló csoportokkal dolgoztunk. 18 óra elteltével a rezerpinnel előkezelt egereknek szubkután injekció formájában adtuk be a vizsgált vegyületet, illetve az apomorfint vagy a só.

Öt perccel később D. Hinzen és munkatársainak módszere szerint [European Journal

of Pharmacology 131, 75-86 (1986)] vizsgáltuk az állatok mozgási aktivitását.

Az eredményeket a IV. táblázat szemlélteti.

- 5 Amint azt a IV. táblázatból láthatjuk, az FCE 23884 jelű vegyület, 1 mg/kg szubkután dózisban alkalmazva, a klasszikus dopaminerg agonista vegyülethez, az apomorfinhez hasonló motoros aktivitást vált ki a rezerpinnel kezelt, akinetikus (mozgásképtelen) egerekben.
- 10

IV. Táblázat

A rezerpinnel kezelt egerek (5 mg/kg i.p.) motoros mozgási aktivitása

Vegyület	Dózis mg/kg s.c.	Állatszám	Aktivitási értékek 85 percen belül
Rezerpin + só	-	10	15
Rezerpin + apomorfin	0,05	10	413
Rezerpin + FCE 23884	1,0	15	625

2. példa

Az MPTP okozta parkinsonizmus vizsgálata majom-modellen

Nem-humán főemlősökön az MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin) szelektíve roncsolja a substantia nigra, pars compacta agyterületen lévő dopaminerg neuronokat, amint azt különböző főemlősfajokon (1), (2), többek között a közönséges selyemmajom és egy másik majomfajta, a cynomolgus (cynocephalus = kutyafejű majom) esetében kimutatták.

Az MPTP ismételt alkalmazása különböző fokú akinéziát (mozgásképtelenséget), illetve bradikinéziát (a mozgás lelassulását) hoz létre, és e tüneteket a végtagok merevsége, a hangadási képesség elvesztése és nyugalmi tremor kíséri.

Ezek, az MPTP által kiváltott, korai motoros kiesések hasonlítanak az emberi Parkinson-kór főbb tüneteire, s e magatartási hatások minden esetben megszüntethetőek L-DOPA és karbidopa vagy valamilyen, egyéb dopaminerg szer együttes adásával.

Vizsgálatainkat két majomfaján (selyemmajom és cynomolguson) végeztük. Minden állatnál eltérő dózisoskat alkalmaztunk, tekintettel a Jenner és munkatársai (3) által leírt, különböző egyéni MPTP-érzékenységre.

A három selyemmajom esetében az alkalmazott összdózis 11-29 mg/kg volt, intraperitoneálisan adva, 4-10 napon keresztül, a 2

cynomolgus pedig összesen 10-12 mg/kg-ot kapott intraperitoneálisan, 4 nap alatt.

- 35 Valamennyi majomnál súlyos károsodás volt megfigyelhető, teljes mozgásképtelenség és izommerevség, a hangadási képesség és a pislogási reflex elvesztése mellett bizonyos nyugalmi tremor is fellépett, és az állatok képtelenek voltak önállóan táplálkozni. Két, illetve háromnapos kimosási periódus után - melynek célja az MPTP-adás akut hatásának kivédése volt -, szubkután injekció formájában adtuk be naponta 1 alkalommal, FCE 23884 jelű vegyületünket, 0,1 mg/kg-os kezdeti dózistól 2 mg/kg-ig terjedő adagban. A kezelés eredményeként az akinézia megszűnését tapasztaltuk, az alkalmazott dózis függvényében.

- 50 A sóoldatot minden harmadik kezelésnél változtattuk annak érdekében, hogy kivédjük az MPTP-adás abbahagyása után általában megfigyelhető javulást.

- 55 A dózistól függően a mozgásképtelenség megszűnését tapasztaltuk, ami a legkisebb dózis (0,1 mg/kg s.c.) esetében 30 perc múlva, a legnagyobb dózisonál (2 mg/kg s.c.) pedig 5 perc múlva kezdődött.

- 60 A fentiekkel ellentétben, amikor a vizsgált vegyületet MPTP-vel nem kezelt majomnak adagoltuk, szubkután injekció formájában, az antidopaminerg vegyületek hatásához hasonló, dózis-függő nyugtatóhatás volt meg-

figyelhető, és a normál patkányok esetében már tapasztalt magatartásformákat mutatták az állatok. Ezzel szemben, a substantia nigra-ronscoláson átesett majmoknál a vegyület dopaminerg hatást fejtett ki.

A fenti eredmények alapján FCE 23884 jelű vegyületünket MPTP-vel kezelt majmok esetében dopaminerg szernek, MPTP-vel nem kezelt állatoknál pedig antidopaminerg szernek kell tekintenünk.

(1) Langston, J.W. és munkatársai, Brain Res. 292, 390-394 (1984),

(2) Burns, R.S. és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4546-4550 (1983),

(3) Jenner P. és munkatársai, J. Neuronal Trans, Suppl. 20, 11-39 (1986).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás valamely (I) általános képletű ergolin-származékot - a képletben
- 5 R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent,
- R₂ és R₃ vagy hidrogénatomot jelent, vagy pedig együtt kémiai kötést alkotnak,
- 10 R₄ hidrogénatomot, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent,
- R₅ metilcsoportot jelent,
- R₆ pedig hidrogénatomot jelent, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit gyógyszerészeti szempontból megfelelő vívóanyaggal és adott esetben adalékanyagokkal összekeverve extrapiramidális szindrómák kezelésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel oly módon, hogy az egységnyi adag 0,01-2 mg hatóanyagot tartalmaz.
- 20
- 25 (Elsőbbsége: 1987.11.20)
2. Eljárás valamely (I) általános képletű ergolin-származékot - a képletben
- R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent,
- 30 R₂ és R₃ vagy hidrogénatomot jelent, vagy pedig együtt kémiai kötést alkotnak,
- R₄ hidrogénatomot, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent,
- 35 R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és
- R₆ hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit gyógyszerészeti szempontból megfelelő vívóanyaggal és adott esetben adalékanyagokkal összekeverve extrapiramidális szindrómák kezelésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel oly módon, hogy az egységnyi adag 0,01-2 mg hatóanyagot tartalmaz.
- 40
- 45 (Elsőbbsége: 1988.09.23.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit Parkinson-kór kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.
- 55 (Elsőbbsége: 1987.11.20.)
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit Parkinson-kór kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.
- 60 (Elsőbbsége: 1988.09.23.)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4951 - KJK