

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 155941 B

(21) Patentansøgning nr.: 1908/87

(22) Indleveringsdag: 13 apr 1987

(41) Alm. tilgængelig: 17 okt 1987

(44) Fremlagt: 05 jun 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 apr 1986 DK 1740/86

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 487/04

C 07 D 487/14

(71) Ansøger: A/S *Ferrosan; Sydmarken 5; 2860 Søborg, DK

(72) Opfinder: Frank *Waetjen; DK

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Benzodiazepinderivater og farmaceutiske præparater indeholdende disse

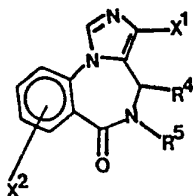
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. EP 0109921 A1, EP 0150040 A1

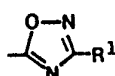
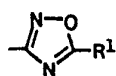
(57) Sammendrag:

1908-87

Nye benzodiazepinderivater med den almene formel



hvor
X¹ og X² hver for sig betegner



eller COOR¹

hvor R¹ betegner C₁₋₃-alkyl, C₃₋₅-cycloalkyl, C₁₋₃-alkoxymethyl,
C₁₋₃-hydroxyalkyl eller aryl,

R⁴ betegner hydrogen

R⁵ betegner C₁₋₆-alkyl eller hvor R⁴ og R⁵ tilsammen danner en 2-4 leddet alkylenkæde.

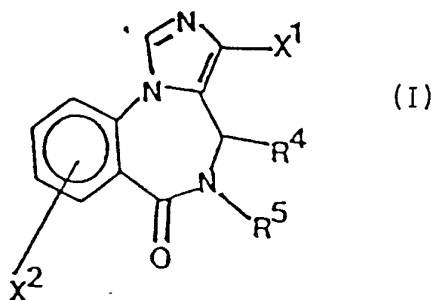
Forbindelserne er nyttige i psykofarmaceutiske præparater som krampehæmmende midler, angstdæmpende midler, hypnotiske midler og nootropiske midler.

Opfindelsen angår hidtil ukendte terapeutisk aktive benzodiazepinderivater, og farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne. De hidtil ukendte forbindelser er nyttige til psykofarmaceutiske anvendelser, f.eks. ved behandling af centralnervesystemssygdomme f.eks. som krampehæmmende midler eller angstdæmpende midler.

Det er velkendt (Squires, R.F. og Bræstrup, C. Nature (London) 266 (1977) 732-734), at specifikke steder i centralnervesystemet hos pattedyr udviser en stor specifik affinitet for binding af 1,4- og 1,5-benzodiazepiner. Disse steder kaldes benzodiazepinreceptorer.

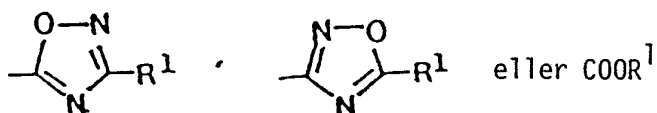
De europæiske patentansøgninger nr. 109.921 og 150.040 omtaler oxadiazolylderivater af imidazobenzodiazepiner.

De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen er imidazobenzodiazepinderivater med den almene formel I



hvor

X^1 og X^2 hver for sig betegner



hvor R^1 betegner C_{1-3} -alkyl, C_{3-5} -cycloalkyl, C_{1-3} -alkoxymethyl, C_{1-3} -hydroxyalkyl eller phenyl,

R^4 betegner hydrogen,

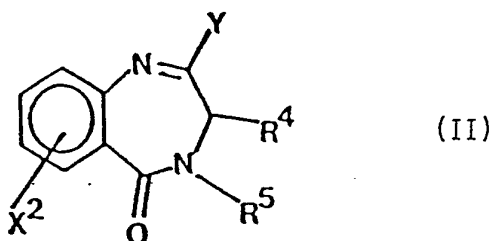
R^5 betegner C_{1-6} -alkyl eller hvor R^4 og R^5 tilsammen danner en 2-4 leddet alkylenkæde.

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved fremgangsmåder, der omfatter:

5

a) omsætning af en forbindelse med formel II

10



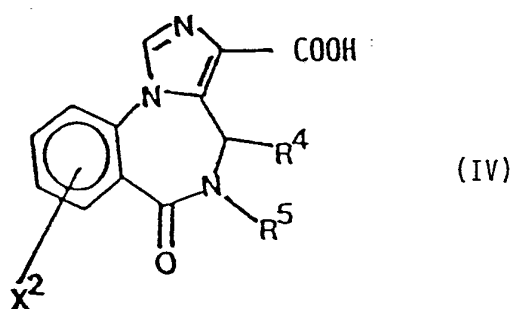
15 hvor R^4 , R^5 og X^2 har de ovenfor anførte betydninger og hvor Y betegner en udskiftelig gruppe, med en forbindelse med formel III



20 hvor X^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en forbindelse ifølge opfindelsen, eller

b) omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med den almene formel IV

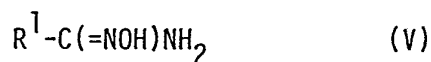
25



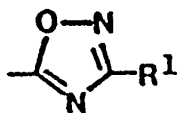
30

hvor R^4 , R^5 og X^2 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel V

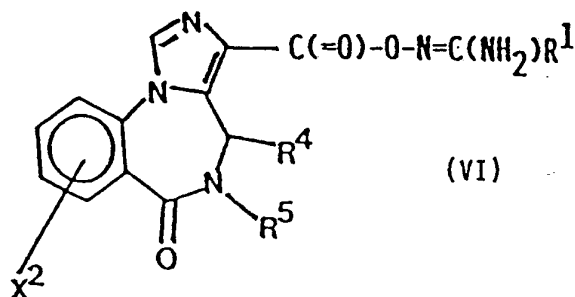
35



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I, hvor X^2 , R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger og hvor X^1 betegner

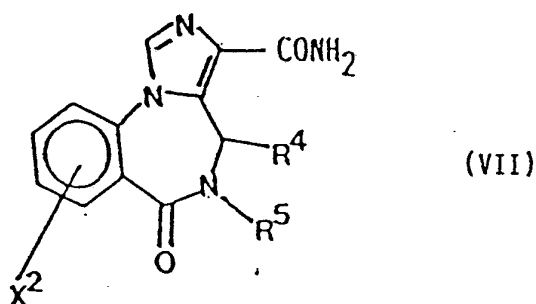


hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, eventuelt via et mellemprodukt med den almene formel VI

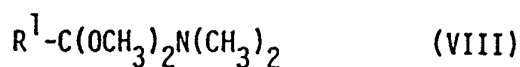


hvor X^2 , R^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger eller

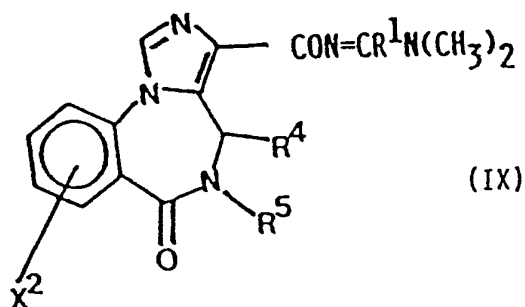
c) omsætning af en forbindelse med den almene formel VII



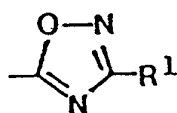
hvor X^2 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel VIII



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af en forbindelse med den almene formel IX

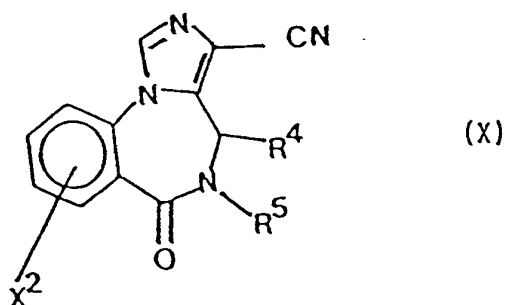


10 hvor X^2 , R^4 , R^5 og R^1 har de ovenfor anførte betydninger, og omsætning af formelen med den almene formel IX med NH_2OH eller andet amineringsmiddel til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X^1 betegner

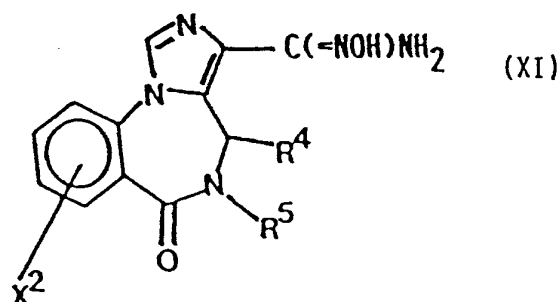


15 hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning eller

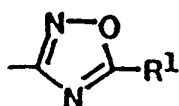
20 d) omsætning af en forbindelse med den almene formel X



25 hvor X^2 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, med NH_2OH til dannelse af en forbindelse med den almene formel XI

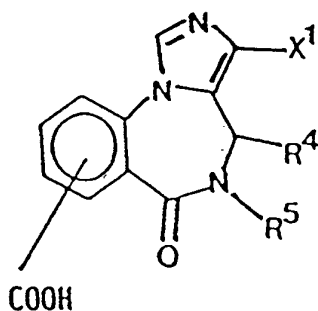


hvor X^2 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, og omsætning af forbindelsen med formel XI med $R^1\text{-COCl}$ eller $(R^1\text{CO})_2\text{O}$, hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af en forbindelse med formel I, hvor X^1 betegner



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, eller

e) omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med den almene formel XII

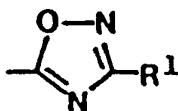


(XII)

hvor R^4 , R^5 og X^1 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel XIII

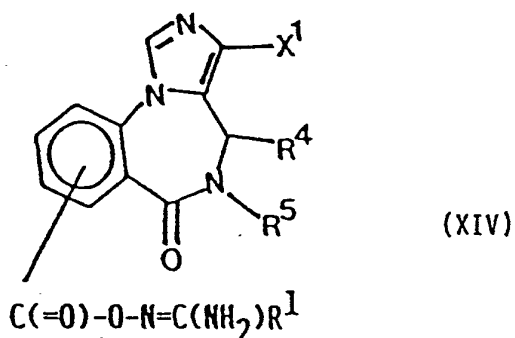


hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I, hvor X^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger og hvor X^2 betegner



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, eventuelt via et mellemprodukt med formel XIV

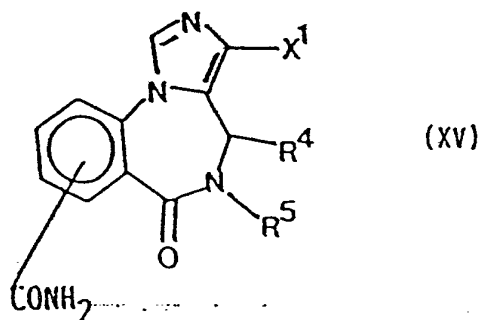
6



hvor X^1 , R^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger eller

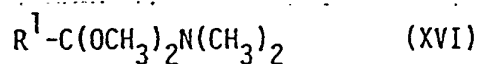
10

f) omsætning af en forbindelse med den almene formel XV



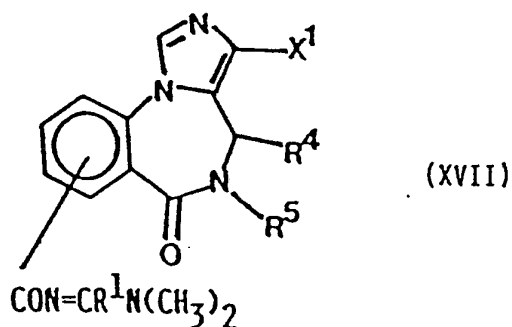
20

hvor X^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel XVI



25

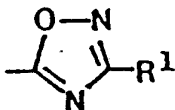
hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelselse af en forbindelse med den almene formel XVII



35

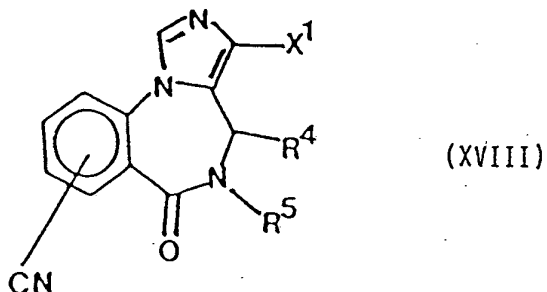
hvor X^1 , R^4 , R^5 og R^1 har de ovenfor anførte betydninger, og omsætning af forbindelsen med formlen XVII med NH_2OH eller andet

amineringsmiddel til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I, hvor X^2 betegner

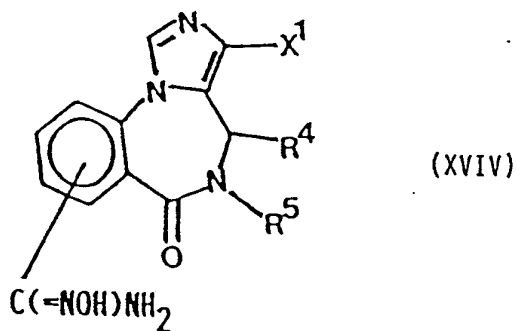


hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller

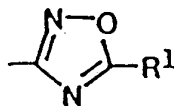
g) omsætning af en forbindelse med den almene formel XVIII



hvor X^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, med NH_2OH til dannelsen af en forbindelse med den almene formel XIV



hvor X^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, og omsætning af forbindelsen med formelen XIV med R^1-COCl eller $(R^1CO)_2O$, hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, til dannelsen af formelen I, hvor X^2 betegner



hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning.

Den udskiftelige gruppe, Y, kan være en hvilken som helst udskiftelig gruppe og f.eks. de i US patentskrifterne nr. 4.031.079 eller 4.359.420 omtalte f.eks. halogen, alkylthio, f.eks. methylthio, aralkylthio, N-nitrosoalkylamino, alkoxy, mercapto, $-OP(O)(OR)_2$, hvor R betegner lavere alkyl eller $-OP(O)(NR'R'')$, hvor R' og R'' hver betegner lavere alkyl eller phenyl, eller sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, betegner en heterocyklisk gruppe, såsom morpholin, pyrrolidin, piperidin eller methylpiperazin.

Omsætningen gennemføres fortrinsvis under basiske betingelser, d.v.s. under tilstedeværelsen af en base og foretrukne baser er alkalimetall-, f.eks. kalium- eller natrium-, alkoxider eller -hydrider. Omsætningen gennemføres fortrinsvis under tilstedeværelse af et organisk opløsningsmiddel, som ikke reagerer med reaktanterne og reaktionsprodukterne under reaktionsbetingelserne, og specielt et vandfrit opløsningsmiddel og fortrinsvis et vandfrit aprotisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid (DMF) eller lignende. Temperaturintervallet, der anvendes, kan være et hvilket som helst område, der er tilstrækkeligt højt til, at omsætningen kan forløbe i et rimeligt tempo og uden unødvendig forsinkelse eller dekomponering og et interval på fra -40°C til ca. stuetemperatur er derfor almindeligvis særligt egnet.

Udgangsmaterialerne kan fremstilles ud fra kommercielt tilgængelige benzenderivater og ved anvendelse af velkendte syntesemetoder og som beskrevet i Synthesis, bind 10, s. 681-682.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har stort set samme evne til at fortrænge radioaktivt mærket flunitrazepam fra benzodiazepinreceptorer som de fra EP 109921 og EP 150040 kendte forbindelser, men herudover har de overraskende forbedrede selektive benzodiazepinvirkninger, specielt hvad angår den sedative og anxiolytiske effekt.

Fortrængningsaktiviteten hos forbindelserne ifølge opfindelsen kan findes ved at bestemme ED_{50} -værdien. ED_{50} -værdien repræsenterer den dosis (mg/kg) af et prøvestof, hvormed den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptorer i en levende hjerne reduceres til 50% af kontrolværdien.

Et sådant in vivo forsøg udføres på følgende måde:

Princip. 20 minutter efter at en dosis af ^3H -flunitrazepam (^3H -FNM) (200 $\mu\text{Ci/kg}$, i.v.) er blevet indgivet, når omfanget af specifik ^3H -FNM binding til hjernebenzodiazepinreceptorer den maximale værdi. ^3H -FNMs specifikke binding kan delvis eller helt
5 forhindres ved en samtidig eller forudgående indgivelse af farmakologisk aktive benzodiazepiner eller af nogle benzodiazepinlignende midler (Chang og Snyder, Eur. J. Pharmacol. 48, 212-218 (1978)).

Forsøgsprocedure. Suspensioner af prøvestoffer (2 mg/ml)
10 fremstilles i 5% Duphasol ® -X (ricinusolie-ethylenoxidderivat til emulgering og opløsning af olie og andre vandopløselige stoffer) ved lydbehandling i 10 minutter ved brug af et Branson B15 microtip ultralydsapparat (indstilling 7). Grupper af 3 mus (hunmus af NMR-typen, der vejer 18-22 g) injiceres intraperitonealt med
15 prøveforbindelsen i en mængde på 100 mg/kg. 15 minutter efter prøvestoffets indgivelse tilføres musene intravenøst 4 μCi af ^3H -FNM (70-90 Ci/mol) i 200 μl fysiologisk saltopløsning. 20 minutter efter indgivelsen af ^3H -FNM aflives musene ved halshugning og deres
20 forhjerner fjernes hurtigt (indenfor 30 sek.) og homogeniseres i 12 ml iskold 25 mM KH_2PO_4 , pH 7,1 ved hjælp af et Ultra-Turrax homogeniseringsapparat, som er forsynet med en N 10 aksel. To
portioner på 1 ml filtreres straks gennem Whatman GF/C glasfiberfiltre og vaskes med 2 x 5 ml af ovennævnte puffer. Mængden af radioaktivitet på filtrene måles ved traditionel
25 scintillationstælling. En gruppe af ubehandlede mus tjener som kontrolgruppe. 1-3 mus injiceres med 25 $\mu\text{g/kg}$ clonazepam i.p. 30 minutter før indgivelsen af ^3H -FNM til bestemmelse af ikke-specifik
 ^3H -FNM binding, som bør ligge på mellem 8-15% af den totale binding. Når doser på 100 mg/kg inhiberer mere end 50% specifik
30 ^3H -flunitrazepambinding, indgives prøveforbindelserne i doser, som er en faktor på 3,16 gange mindre end 100 mg/kg. ED_{50} -værdien af en
prøveforbindelse defineres som den dosis, som inhiberer 50% specifik
 ^3H -FNM binding. Specifik binding defineres som omfanget af binding i kontrolmusene minus omfanget af binding hos clonazepambehandlede mus.

35 Resultater. ED_{50} -værdien bestemmes ud fra dosis-responskurver. Hvis der kun indgives én dosis af prøvestoffet, beregnes ED_{50} -værdien som følger, forudsat at hæmningen af specifik binding

ligger indenfor et interval på 25-75%:

$$ED_{50} = (\text{indgivet dosis}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)} \quad \text{mg/kg}$$

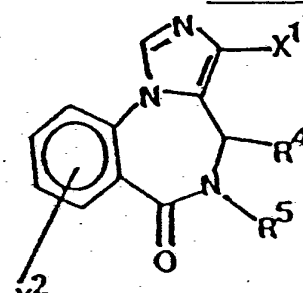
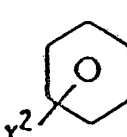
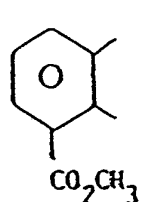
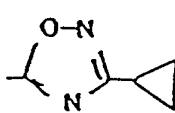
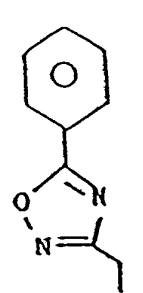
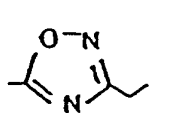
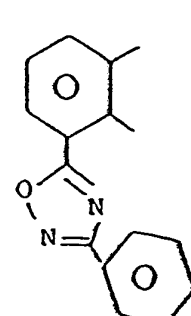
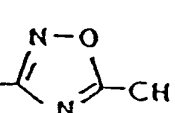
5

hvor C_0 betegner specifik binding hos kontrolmusene og C_x betegner specifik binding hos mus, som er behandlet med prøvestoffet.

De opnåede resultater ved undersøgelse af nogle forbindelser ifølge opfindelsen vil fremgå af den efterfølgende tabel 1.

10

TABEL 1

15					In vivo fortrængningsaktivitet: ED ₅₀ (mg/kg).
20		R ⁴	R ⁵	X ¹	
25		H	CH ₃		0.4
30		H	CH ₃		1.3
35		H	CH ₃		1.7

Til bestemmelse af de selektive benzodiazepinvirkninger af forbindelser ifølge opfindelsen og et repræsentativt udvalg af de fra EP 109921 og EP 150040 blev der gennemført følgende undersøgelser:

5

Mørkemotilitet hos mus

Princip: Mus, der i 7 dage holdes under en omvendt dag/nat-cyclus, ændrer fuldstændig døgnrytme, d.v.s. den aktive periode er om dagen (mørk periode). Ved at placere musene i undersøgelseskasse i 16 timer elimineres næsten al deres udforskende aktivitet. Hensigten med den omhandlede undersøgelse er at måle lægemiddel-induceret nedgang i bevægelsesaktivitet hos mus efter 16 timers tilvænnning til undersøgelseskassen og efter at de har været holdt under omvendt dag/nat-cyclus i 7 dage. Denne model anses at være prediktiv for sedativ effekt.

Metoder: Aktiviteten hos 7 grupper af 4 hunmus af NMRI-typen (20-22 g), der i de sidste 16 timer har været holdt i transparente perspexbure, måles med et Animex motimeter (Columbus Instruments, Ohio) efter 7 dage på en omvendt dag/nat-cyclus (mørke 6-18, lys 18-6) i undersøgelsesrummet. Temperaturen holdes på 21-22°C og aktiviteten i det kendte transparente perspexbur (36 X 22 X 20 cm) måles i 8 timer, begyndende kl. 8.30 umiddelbart efter intraperitoneal injektion af lægemidlerne. Motilitetværdierne registreres hvert andet min. med en båndoptager og analyseres senere i fire 2 timers intervaller.

Kontrolmus opnår motilitetværdier på ca. 6400 i de første to timer. Dette svarer omtrent til 3-4 gange mere end værdierne fra ikke-reverserede mus.

Tre eller fire doser indgives til 7 grupper af 4 mus med doser både over og under ED₅₀-værdien.

Resultater: ED₅₀-værdien er den dosis, der sænker resultatet af optællingen til 4000 for de første 2 timer efter indgivelse af lægemidlet beregnet på et computerprogram, der er baseret på Litchfield og Wilcoxon's metode (1949).

PENTAZOLINDUCEREDE CLONISKE KONVULSIONER HOS MUS (I.P.)

- 5 Princip: Pentylentetrazol inducerer cloniske og toniske kramper hos mus ved doser på 60-120 mg/kg s.c.. Mekanismen er ukendt, men synes at skyldes virkninger i forbindelse med GABA receptor/-benzodiazepin receptor/chloridionforkomplekset. Antagonisme af kramper induceret ved maximale doser af pentylentetrazol anses at være prediktive for lægemidler, der er effektive overfor petit mal epilepsi og angst.

10

- Metode: 150 mg/kg pentylentetrazol opløst i 0,9 % NaCl gives subkutan i mængder af 15 ml/kg i han- eller hunmus af NMRI-typen, der vejer 20-25 g, 30 min. efter intraperitoneal injektion af det stof, der skal undersøges. Antallet af mus, der udviser kloniske krampeanfald, noteres indenfor de næste 30 min. Mindst 3 doser af hver prøveforbindelse anvendes til 4 eller 8 mus pr. dosis, og med doser både over og under ED₅₀-værdien.

15

- Resultater: ED₅₀-værdien beregnes som den dosis i µg/kg, ved hvilken krampeanfald hæmmes hos 50% af dyrene, ved anvendelse af et computerprogram, der er baseret på Litchfield og Wilcoxon's metode (1949).

20

ATAXI HOS MUS (I.P.)

25

- Princip: Lægemidlers indvirkning på bevægelseskoordinationen undersøges ved at undersøge, hvordan mus opfører sig på en roterende stav.

- 30 Apparatur: Den roterende stav er en rå træstang med en diameter på 43 mm og opdelt i otte 60 mm sektioner ved hjælp af aluminiumskiver (diameter: 145 mm). Hver ende af stangen løber i et kugleleje. Stangen kobles via en 12.5:1-reduktionsgearkasse til en elektrisk vekselstrømsmotor (Heidolph, type D 73, 220 V) med trinløs
- 35 hastighedsregulering. Den øverste ende af stangen er 120 mm højere end den nederste, og denne anbringelse kan ikke ændres. Stangens hastighed: 6 omdr./min.

5 Metode: Grupper på fire han- eller hunmus af NMRI-typen (der vejer 20-22 g) trænes i ca. to min., hvorefter de normalt er bekendt med situationen. Derefter bevæger de sig kontinuerligt sammen med stangen, og forbliver i deres position nær den øverste ende.

10 Det stof, der skal undersøges, indgives i.p. (0.2-0.4 ml/20 g) 30 min. inden undersøgelsen. Hver undersøgelse har en varighed på 2 min. Musene anses at være ataxiske, hvis der sker mere end to fald fra stangen indenfor 2 min.

Tre eller fire doser indgives til 4 mus pr. dosis, med doser både over og under ED_{50} -værdien.

15 Resultater: ED_{50} -værdien er den dosis, der gør 50% af musene ataxiske 1/2 time efter indgivelse af lægemidlet, beregnet på et computerprogram, der er baseret på Litchfield og Wilcoxon's metode (1949).

20 VANDSLIKNINGSUNDERSØGELSE

25 Introduktion: Undertrykkelse af vand-sliknings adfærd hos rotter, der er frataget vand, med elektrisk stød, er blevet brugt til at studere anxiolytikas konfliktafledende egenskaber (Petersen og Buus Larsen, 1981) og de konfliktskabende egenskaber ved anxiogeniske lægemidler (Petersen og Jensen, 1984).

Metode: Efter en kort træningsperiode undersøges rotter en gang om ugen efter forudgående berøvelse af vand i 48 timer.

30 Apparatur: Apparaturet er en rustfri stålkasse (13 X 21 X 14 cm) med gulv og vægge af metalnet. En vandflaske med glastud fastgøres til midten af ydersiden på en af de lange sider, således at tuden når 2 cm ind i kassen i en højde af 3 cm over gulvet. Et drinkometer
35 tilsluttes mellem drikkerøret (en sølvelektrode i vandet) og gulvet i kassen.

Stød gives ved hjælp af et drinkometer fra Columbus Instruments Inc., Ohio, Rotterne kan få stød for hver 20 slik (1 "slikkeperiode") eller

5 ved en konstant slikkeperiode svarende til 20 slik (ved hjælp af pulsgenerator, der producerer kunstig slikning med 7 stød pr. sekund, når rotten er i kontakt med vandet). Stødet er 50 Hz og 0.4 mA i 0.2 sek.

10 Hanrotter af Wistartypen (180-220 g) berøves vand i 24 timer forud for en 6 min. træningsperiode i undersøgelseskassen, uden at de får stød. Kun rotter, der slikker i løbet af denne tid, går videre til en yderligere 24 timers prøve, hvorunder de berøves vand.

15 24 timer efter første træningsperiode placeres rotten i kassen. En 6 min. undersøgelsesperiode starter automatisk, når rotten har foretaget 20 slik og modtager det første stød. Efter hvert 20 slik gives et 0.4 mA stød mellem netgulvet og drikketuden.

20 Salt (0.9% NaCl) injiceres i.p. straks efter den første straffeperiode, og 30 min. senere gentages straffeperioden. Umiddelbart efter den anden straffeperiode undersøges rotterne i 6 min. i et velkendt bur for ustraffet slikning.

25 Undersøgelse: Trænede rotter undersøges en gang ugentlig efter forudgående berøvelse af vand i 48 timer. Rotterne undersøges først ubehandlet i 6 min. og får stød efter hvert 20. slik. Kun rotter der udfører 0-9 slikkeperioder under denne prodrugperiode med straf anvendes til undersøgelse af antikonflikt virkning hos den undersøgte forbindelse. Umiddelbart efter prodrugperioden med straf indgives den forbindelse, der skal undersøges i.p. og de undersøges 30 min. senere i 6 min. i undersøgelseskassen. Umiddelbart efter postdrugperioden med straf er der en periode uden straf (6 min.) i et velkendt bur. I 30 alle 3 perioder tælles slikke-perioderne. Sædvanligvis anvendes mellem 7-15 rotter pr. dosis.

35 Resultater: M.E.D.-værdien beregnes som den minimumsdosis, der tydeligt (p 0.05, Students t-test for parret observation) forhøjer postdrugstraffet respons sammenlignet med prædrugstraffet respons.

Referencer: Petersen, E.N. og Buus-Larsen, J. (1981) A water lick conflict paradigm using drug experienced rats. Psychopharmacology 75:236-239.

Petersen, E.N. og Jensen, L.H. (1984) Proconflict effect of benzodiazepine receptor inverse agonists and other inhibitors of GABA function. European J. Pharmacol. 103:91-97.

De ved de ovenfor omtalte undersøgelser opnåede resultater er angivet i tabel 2.

Det fremgår klart af tabel 2, at forbindelserne ifølge opfindelsen besidder en udtalt selektivitet ved sedative undersøgelser (700) og anxiolytiske undersøgelser (500) sammenlignet med referencestoffer kendt fra EP 109921 og EP 150040. Dette fremgår klarest ved at betragte de "anxiolytiske" og "sedative" index. En anden metode til at beregne "anxiolytiske" og "sedative" index ville være at beregne forholdet mellem en standardbenzodiazepinvirkning, som f.eks. pentazolclonierne (400) med de sedative (700) og anxiolytiske virkninger. En sådan beregning er ikke medtaget i tabellen, men et hurtigt blik på tabellen fortæller, at også ifølge en sådan beregning vil stofferne ifølge denne opfindelse udvise en forbavsende "anxiolytisk" eller "sedativ" selektivitet.

TABEL 2

3	7	rotter water lick (500)	mus dark motility (700)	mus rotarod (730)	mus Pez C10 (400)	in vivo (130)	Analytisk index 130/500	Sedativ index 130/700
	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	0.1		15.0	2.0	1.4	14	
	Ph	1.0	0.06	>30	0.5	1.7		28
			0.1	20	2.4	2.7		27
	H	1.0	>30	11.0	3.0	0.3	0.3	<0.01
	Cl	0.3		>30	0.09	0.06	0.2	
	Cl	1.0	>30	>30	>30	0.05	0.05	<0.017
	H	3.0		>30	3.0	2.2	0.7	
	H	1.0		>30	27	1.8	1.8	

* EP 150.040

** EP 109.921

Forbindelsen ifølge opfindelsen sammen med et sædvanligt
hjelpestof, bærer eller fortyndingsmiddel og, om ønsket, i form af et
farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, kan formuleres til
5 farmaceutiske præparater og enhedsdoser deraf og kan i en sådan form
bruges i faste stoffer, såsom tabletter eller fyldte kapsler, eller i
væskeform, såsom opløsninger, suspensioner, emulsioner, eliksirer
eller kapsler fyldt med samme, alle til oral anvendelse; i form af
10 suppositorier til rektal indgivelse eller i form af sterile
injicerbare opløsninger til parenteral (herunder subkutan) brug.
Sådanne farmaceutiske præparater og enhedsdosisformer heraf kan
omfatte sædvanlige bestanddele i sædvanlige forhold, med eller uden
yderligere aktive forbindelser eller principper, og sådanne
15 enhedsdosisformer bør indeholde en til lindring af en lidelse i
centralnervesystemet effektiv mængde af den aktive bestanddel, der
står i rimeligt forhold til det tilsigtede daglige dosisområde, som
skal anvendes. Tabletter, som indeholder et (1) mg aktiv bestanddel
eller mere generelt fra et (1) til hundrede (100) mg pr. tablet, er
20 passende repræsentative enhedsdosisformer.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således bruges til
formuleringen af farmaceutiske præparater, f.eks. til oral og
parenteral indgivelse hos pattedyr inklusive mennesker i
overensstemmelse med sædvanlige galeniske farmaceutiske metoder.

Sædvanlige tilsætningsstoffer er sådanne farmaceutisk
25 acceptable organiske eller uorganiske bærestoffer, som er egnede til
parenteral eller oral brug, og som ikke på skadelig vis reagerer med
den aktive forbindelse.

Eksempler på sådanne bærestoffer er vand, saltopløsninger,
alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxy-ethyleret ricinusolie,
30 gelatine, lactose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre,
fedtsyremonoglycerider og fedtsyrediglycerider, pentaerythritolfedt-
syreestere, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

De farmaceutiske præparater kan steriliseres og om ønsket
blandes med sådanne hjælpemidler, såsom smøremidler, konserverings-
35 midler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler, emulgeringsmidler,
salte til påvirkning af osmotisk tryk, puffere og/eller farvestoffer
og lignende, som ikke på skadelig vis reagerer med den aktive
forbindelse.

Injicerbare opløsninger eller suspensioner, fortrinsvis vandige opløsninger med den aktive bestanddel opløst i polyhydroxyleret ricinusolie, er særligt foretrukne til parenteral
5 anvendelse.

Ampuller er hensigtsmæssige enhedsdosisformer.

Tabletter, drageer eller kapsler, der indeholder talkum og/eller en kulhydratbærer eller -binder eller lignende, er specielt
10 egnede til oral anvendelse, idet bæreren fortrinsvis er lactose og/eller majsstivelse og/eller kartoffelsstivelse. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes, når en sødet bærer kan bruges. I almindelighed dispenseres forbindelsen ifølge opfindelsen i enhedsdosisform, hvor en enhedsdosis omfatter 1-100 mg i en farmaceutisk acceptabel bærer.

15 En typisk tablet, som kan fremstilles efter sædvanlige tabletteringsmetoder, indeholder:

Aktiv forbindelse	1,0 mg
Lactosum	67,8 mg Ph.Eur.
20 Avicel ^R	31,4 mg
Amberlite ^R IRP 88	1,0 mg
Magnesii stearas	0,25 mg Ph.Eur.

På grund af den store affinitet overfor benzodiazepinreceptorerne er forbindelserne ifølge opfindelsen meget anvendelige ved
25 behandling af centralnervesystemssygdomme eller -forstyrrelser, når de indgives i en mængde, der er effektiv til lindring, mildning eller fjernelse af sygdommene eller forstyrrelserne. Den vigtige CNS-aktivitet af forbindelsen ifølge opfindelsen omfatter både krampehæmmende og angstdæmpende aktiviteter sammen med lav toksicitet, som tilsammen
30 giver et meget gunstigt terapeutisk indeks. En forbindelse ifølge opfindelsen kan følgelig indgives i et individ, f.eks. et levende dyrisk legeme, herunder et menneske, som har behov for samme til behandling, lindring, mildning eller fjernelse af en indikation, som
35 er forbundet med centralnervesystemet og de såkaldte benzodiazepinreceptorer og som har behov for psykofarmaceutisk behandling, f.eks. specielt krampe- og/eller angsttilstande. Om ønsket kan forbindelsen bruges i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf

(såsom hydrobromid, hydrochlorid eller sulfat, i alle tilfælde fremstillet på den almindelige eller sædvanlige måde, f.eks. ved inddampning til tørhed af en opløsning af den frie base og syren)

5 almindeligvis sideløbende med, samtidig med eller sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel og fortrinsvis i form af et farmaceutisk præparat hvad enten den indgives oralt, rektalt eller parenteralt (inkl. subkutant) i en til lindring af en

10 lidelse i centralnervesystemet psykofarmaceutisk effektiv mængde, f.eks. en mængde som virker krampehæmmende og/eller angstdæmpende, i alle tilfælde en mængde, som er effektiv til lindring af en sådan centralnervesystemslidelse som følge af benzodiazepinreceptoraffiniteten. Egnede daglige dosisintervaller er på 1-100 mg, fortrinsvis 1-30 mg og særligt 1-10 mg afhængig som sædvanlig af den eksakte

15 indgivelsesmåde, indgivelsesformen, indikationen som indgivelsen er rettet imod, individet der er involveret, og det involverede individs legemesvægt og den ansvarlige læge eller dyrlæges præference eller erfaring. Bredere dosisintervaller for forbindelserne ifølge opfindelsen er 0,1-100 mg/dag, fortrinsvis 1-30 mg/dag, når de

20 indgives i patienter, f.eks. mennesker, i form af et medikament.

Opfindelsen vil nu blive beskrevet nærmere under henvisning til de følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

25

5-Ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2,4-dion

En blanding af 6-ethoxycarbonyl-3-aminobenzoesyrehydrochlorid (25 g) og phosgen (70 mg, 30% opløsning i toluen) tilbagesvales i 2 timer i 300 ml tør dioxan. Opløsningen inddampes derefter i vakuum

30 til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af et krystallinsk pulver. Smp. 188,5-189,6°C.

EKSEMPEL 2

6-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-4-methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion

En blanding af 5-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2,4-dion (23,5 g) og sarcosin (9,5 g) i 200 ml dimethylsulfoxid

(DMSO) opvarmes til 130°C under omrøring. Efter 4 timer afkøles opløsningen til stuetemperatur og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Resten behandles med ethylacetat, hvorefter ovennævnte forbindelse

5 udfældes i form af lysegule krystaller. Krystallerne opsamles ved filtrering. Smp. 187,7-188,5°C.

EKSEMPEL 3

10 (S)-6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrol(2,1-c)(1,4)-
benzodiazepin-5,11(1H)-dion

En blanding af 5-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2,4-dion (5,5 g) og L-prolin opvarmes under omrøring til 140°C i 75 ml DMSO. Efter 4 1/2 time afkøles opløsningen til stuetemperatur og

15 inddampes i vakuum. Inddampningsresten deles i methylenchlorid og vand og den organiske fase fraskilles, tørres over $MgSO_4$ og inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af lysebrune krystaller. Smp. 188-188,2°C.

20

EKSEMPEL 4

3-Cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

25 a. 3-Cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol

En opløsning af ethylformylaminomethylcarboxylat (150 mmol) og cyclopropylcarboxamidoxim (100 mmol) i 100% EtOH (100 ml) tilsættes Na (200 mg) og knust molekylsi (4Å) (10 g). Den derved opnåede blanding omrøres og opvarmes under tilbagesvaling i 8 timer. Blandingen afkøles til stuetemperatur, filtreres gennem

30 filterhjälpemiddel og filtratet inddampes i vakuum. Den olieagtige inddampningsrest deles i en $CHCl_3$ fase, som tørres med Na_2SO_4 og inddampes.

35 b. 3-Cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

Til en omrørt opløsning af 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) sættes dråbevis $POCl_3$ (60 mmol) ved 0°C. Blandingen får lov at

henstå i 30 minutter med omrøring ved 0°C, hvorefter en opløsning af Na_2CO_3 (60 mmol) i H_2O (50 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles, tørres og
5 inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether, dekanteres og opløsningen inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie. Olien viderebehandles uden yderligere rensning. Forbindelsen karakteriseres ved dens IR absorptionsbånd ved 2160 cm^{-1} .

10 På lignende måde fremstilles 3-ethyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol ud fra 3-ethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol. IR: 2170 cm^{-1} .

EKSEMPEL 5

15

5-Cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

a. Formylaminomethyl-carboxamidoxim

20 0,55 mmol af nylig frigjort hydroxylamin opløst i 370 ml methanol sættes til 53,6 g (0,638 mmol) N-formylaminoacetonitril. Et isbad bruges til at holde temperaturen under 20°C under tilsætningen. Opløsningen får lov til at henstå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af blege krystaller. Dekomponering: 104-110°C.

25

b. 3-Formylaminomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol

30 En blanding af 35 ml cyclopropylcarboxylat, 20 g formylaminomethylcarboxamidoxim, 1 g natrium og 30 g knust molekylsi (4Å) tilbagesvales i 300 ml abs. EtOH i 8 timer, hvorefter yderligere 1 g natrium tilsættes. Reaktionsblandingen filtreres og filtratet inddampes. Den mørke olieagtige inddampningsrest suspenderes i 300 ml CHCl_3 , filtreres og filtratet inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie. H-NMR (60 MHz, CDCl_3) (ppm): 1,2 (4H, m), 2,8 (1H, m), 4,5 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,8 (1H, bred-NH), 8,2 (1H, s).

35

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende ethylestere:

3-Formylaminomethyl-5-ethyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR(60 MHz, CDCl_3) (ppm): 1,4 (3H, t, $J=8\text{ Hz}$), 2,9 (2H, q, $J=8\text{ Hz}$) 4,55 (2H, s),

7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

3-Formylaminomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR (60 MHz, CDCl_3) (ppm): 2,6 (3H, s), 4,6 (2H, d, $J=3$ Hz), 7,4 (1H, bred-NH),
 5 8,25 (1H, s).

3-Formylaminomethyl-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR (60 MHz, CDCl_3) (ppm): 3,5 (3H, s), 4,7 (4H, s+d, $J=6$ Hz), 7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (H, s).

10 c. 5-Cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

En omrørt opløsning af 5-cyclopropyl-3-formylamino-methyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) tilføres dråbevis POCl_3 (60 mmol) ved 0°C . Blandingen henstilles derefter i 30 minutter ved omrøring ved 0°C , hvorefter en opløsning
 15 af Na_2CO_3 (60 mmol) i H_2O (50ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles, tørres og indampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether, dekanteres og opløsningen indampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie. Olien viderebehandles uden yderligere
 20 rensning. Forbindelsen karakteriseres ved dens IR absorptionsbånd ved 2160 cm^{-1} .

På lignende måde fremstilles 5-ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol, 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol og 5-methoxy-
 25 methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Alle forbindelserne er olier og karakteriseres ved deres IR strækbånd ved 2160 cm^{-1} .

EKSEMPEL 6

30 Methoxyacetamidoxim

2,3 g natrium i 33 ml tør methanol blandes med 6,55 g hydroxylaminhydrochlorid i 66 ml tør methanol. Blandingen filtreres og 7,8 g methoxyacetonitril sættes dråbevis til filtratet. Blandingen henstilles i 48 timer. Blandingen afkøles derefter til 4°C .
 35 Filtrering og indampning af filtratet giver 8,7 g af ovennævnte forbindelse.

På analog måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende nitriler:

- 5
10
- Propionamidoxim
 - cyclopropylcarboxamidoxim
 - isopropylcarboxamidoxim
 - acetamidoxim
 - phenylcarboxamidoxim.

EKSEMPEL 7

15 Diethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3,7-dicarboxylat

15 6-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5
(1H)-dion (10 mmol) opløses i 25 ml tør dimethylformamid (DMF). Under
omrøring tilsættes K-t-butoxid (12 mmol) og blandingen afkøles
derefter til -20°C. En -30°C kold opløsning af K-t-butoxid (12 mmol)
20 i tør DMF (15 ml) tilføres isocyanoeddikesyreethylester (12 mmol).
Denne opløsning tilsættes ovennævnte opløsning og den kombinerede
opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. 2 ml eddikesyre
tilsættes, hvorefter opløsningen inddampes til tørhed. Den olieagtige
inddampningsrest underkastes SiO₂-rensning med acetone/chloroform
25 (1/3) som elueringsmiddel. Dette giver ovennævnte forbindelse i form
af et krystallinsk pulver. Smp. 136,3-139,9°C.

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra
de passende benzodiazepindioner og isonitriler:

30 (S)-1-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-ethoxycarbonyl-
11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)(1,4)benzo
diazepin ved omsætning af (S)-6-ethoxycarbonyl-1,2,3,11a-tetrahydro-
5H-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-5,11(10H)-dion med 3-cyclopropyl-5
-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 97,2-97,4°C.

35 7-Ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methoxymethyl-1,2,4
-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsæt-
ning af 6-ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-
2,5(1H)-dion med 3-isocyanomethyl-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol.
Smp. 116,0-116,9°C.

3-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 6-ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-(1,4)-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 169,9-170,2°C.

3-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-7-methoxycarbonyl-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-4-methyl-2H-(1,4)-benzodiazepin-2,5(1H)dion med 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 199,4-199,5°C.

7-Ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 6-ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-(1,4)-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med 3-isocyanomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 205,7-205,9°C.

3-(5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-7-methoxycarbonyl-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 230,7-232,8°C.

3-(5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-7-ethoxycarbonyl-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 3,4-dihydro-6-ethoxycarbonyl-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med 3-isocyanomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 178,2-179,2°C.

EKSEMPEL 8

30 3,7-Bis-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

35 En blanding af diethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3,7-dicarboxylat (500 mg), propionamidoxim (500 mg), natriumethanolat (120 mg) og 5 g knust molekylsi (4Å) tilbagesvales i 3 timer i 40 ml tør ethanol. Blandingen afkøles til stuetemperatur og den knuste molekylsi filtreres fra, hvorefter filtratet indampes til dannelse af et olieagtigt inddampningsprodukt, som udkrystalliseres i vand. Smp. 172,8-174,3°C.

På lignende måde fremstilles de følgende forbindelser:

5,6-Dihydro-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-6-oxo-7-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin med phenylcarboxamidoxim. Smp. 244,6-246,2°C.

7-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin med cyclopropylcarboxamidoxim. Smp. 249,6-250,8°C.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin ved omsætning af 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin med acetamidoxim. Smp. 246,4-246,5°C.

20

EKSEMPEL 9

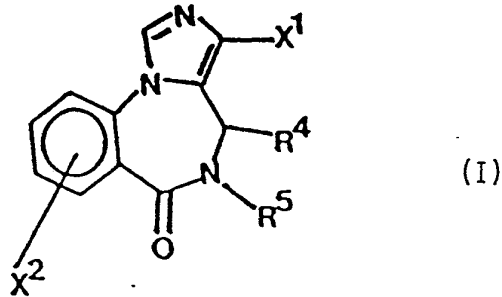
5,6-Dihydro-7-(2-hydroxyethoxycarbonyl)-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

7-Ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin (500 mg) opløses i ethylenglycol (20 ml) og 3 dråber koncentreret svovlsyre tilsættes. Opløsningen omrøres derefter ved 130°C i 24 timer, afkøles og deles mellem vand (150 ml) og CHCl_3 (150 ml). Den organiske fase fraskilles, tørres over Na_2SO_4 og indampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af hvide krystaller.

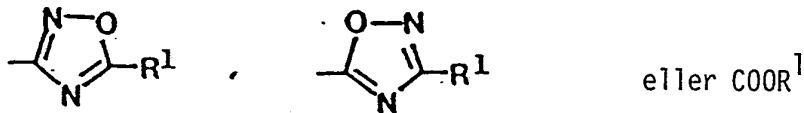
Som konklusion på det foregående er det åbenlyst, at opfindelsen tilvejebringer hidtil ukendte neurologisk effektive benzodiazepinreceptorbindende imidazobenzodiazepinforbindelser og salte deraf, som har fordelagtige og uforudsigelige egenskaber såvel som hidtil ukendte farmaceutiske præparater deraf og en metode til behandling dermed, som alle besidder de foregående specielt opregnede karakteristika og fordele.

Patentkrav

1. Benzodiazepinderivat k e n d e t e g n e t ved, at det har
formlen I



hvor X^1 og X^2 hver for sig betegner



hvor R^1 betegner C_{1-3} -alkyl, C_{3-5} -cycloalkyl, C_{1-3} -alkoxymethyl, C_{1-3} -hydroxyalkyl eller phenyl,

R^4 betegner hydrogen

R^5 betegner C_{1-6} -alkyl eller hvor R^4 og R^5 tilsammen danner en 2-4 leddet alkylenkæde.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er 7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er 7-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

4. Farmaceutisk præparat, som er egnet til brug ved behandling af en centralnervesystemslidelse, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge krav 1 i en mængde, som er effektiv til lindring af en sådan forstyrrelse sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel.

5. Farmaceutisk præparat ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det foreligger i form af en oral enhedsdosis, som indeholder 1-100 mg af den aktive forbindelse.

5

10

15

20

25

30

35