



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 242 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1617/88

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 457/12**
A61K 31/48

(22) Anmeldetag: 22. 6.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 3.1992

(45) Ausgabetag: 27.10.1992

(30) Priorität:

23. 6.1987 DE 3720656 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
A-1235 WIEN (AT).

(54) **8 ALPHA-ACYLAMINOERGOLIN, SEINE HERSTELLUNG UND DIESES ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL**

(57) 8 Alpha-Acylaminoergolin und seine Salze zur Behandlung von psychotischen Zuständen und Parkinsonismus.

AT 395 242 B

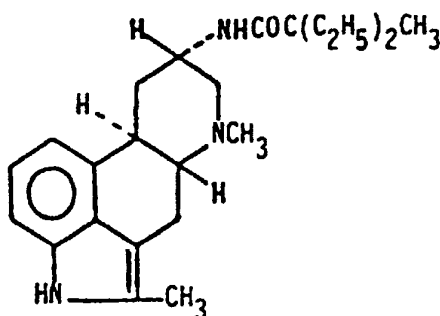
AT 395 242 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein 8 α -Acylaminoergolin, seine Herstellung, dieses enthaltende pharmazeutische Präparate und seine Verwendung als Arzneimittel.

Aus der DE-OS 3 500 251 sind substituierte 8 α -Acylaminoergoline bekannt, die hemmend auf die Prolaktinsekretion und die Sekretion des luteinisierenden Hormons wirken sowie apomorphinantagonistisch wirksam sind.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß eine bisher nicht spezifisch offenbarte Verbindung dieser Substanzklasse wertvolle pharmakologische Wirkungen besitzt. Insbesondere weist die Verbindung überraschenderweise eine starke und langanhaltende neuroleptische Wirkung auf und ist gut verträglich, z. B. hat sie eine überraschend geringe Neigung zur Erzeugung von extrapyramidal-motorischen und endokrinen Nebenwirkungen, wie dies die im nachfolgenden angegebenen pharmakologischen Tests anzeigen.

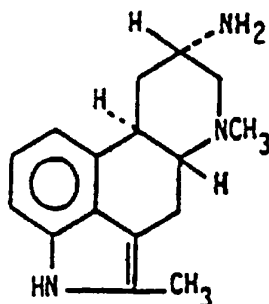
Die Erfindung betrifft N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimethyl-ergolin-8-yl]-2-ethyl-2-methyl-butanamid der Formel I,



I

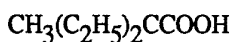
in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze.

Zu der Verbindung der Formel I kann man gelangen, indem man 8 α -Amino-2,6-dimethylergolin der Formel II,



II

mit der Verbindung der Formel III,



III

oder dessen reaktiven Derivat umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze isoliert.

Das Verfahren kann in üblicher Weise durchgeführt werden. Als reaktive Derivate der Verbindung der Formel III kommen z. B. Säurehalogenide, insbesondere das Säurechlorid, oder das Imidazolid, in Betracht. Die Umsetzung mit den Säurehalogeniden kann zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin oder Hünig-Base, in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid durchgeführt werden. Die Umsetzung mit dem Imidazolid, das z. B. aus der Verbindung der Formel III und N,N-Carbonyldiimidazol hergestellt werden kann, kann zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Äthanol, z. B. bei Rückflußtemperatur durchgeführt werden. Verwendet man die Verbindung der Formel III als solche, wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart von Propanphosphonsäureanhydrid durchgeführt.

Die Ausgangsverbindung der Formel II ist aus der DE-OS 3 500 251 bekannt.

Die Verbindung der Formel I kann als freie Base oder in Form von Säureadditionssalzen, z. B. in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze erhalten werden. Die erhaltene freie Base kann in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze umfassen sowohl Salze mit anorganischen Säuren, z. B. das Hydrochlorid, als auch Salze mit organischen Säuren, z. B. das Oxalat, oder das Hydrogenmaleinat. Von den Salzen ist das Hydrogenmaleinat bevorzugt.

Die Verbindung der Formel I zeichnet sich durch pharmakologische Wirkungen aus und ist daher als Arzneimittel verwendbar. Insbesondere besitzt die Verbindung eine starke und langanhaltende neuroleptische Wirkung wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht:

Die Verbindung der Formel I hemmt das durch Apomorphin hervorgerufene Zwangsnagen bei der Ratte in einem Test, der auf der Methode von P. A. Janssen et al., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **10**, 1003-1005 (1960) basiert:

Gruppen von 3-6 Ratten (männlich und weiblich, 90-160 g, Sprague Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttingen, BRD) wird die Testsubstanz p. o. verabreicht und nach einer bestimmten Zeit 2 mg/kg i. v. Apomorphin Hydrochlorid in wäßriger Lösung verabreicht. Die Ratten werden dann in individuellen Käfigen, die mit Wellpappe ausgekleidet sind, plaziert. 10, 20 und 30 Minuten nach der Apomorphin-Verabreichung wird jede Ratte während einer Minute beobachtet. Die Beobachtung wird als positiv bewertet, wenn während der Beobachtungszeit ein Zwangsnagen stattfindet. Für jede Ratte werden somit 3 Werte erhalten. Die supermaximale Dosis von Apomorphin ruft ausnahmslos Zwangsnagen in allen Kontrollen zu allen Beobachtungszeiten hervor. Die Zahl der positiven Bewertungen aus der Gesamtzahl der Beobachtungen pro Behandlungsgruppe wird notiert. Diejenige Dosis der Versuchssubstanz, die eine 100%-ige Hemmung des durch Apomorphin hervorgerufenen Zwangsnagens bewirkt, wird als Schwellendosis bezeichnet. Die Verbindung der Formel I hat nach einer Vorbehandlungszeit von 3 Stunden eine Schwellendosis von 0.2 mg/kg p. o., nach einer Vorbehandlungszeit von 6 Stunden ebenfalls 0.2 mg/kg p. o.

Ferner bindet die Verbindung der Formel I an Dopamin-Rezeptoren, was durch die Verdrängung von ^3H -Liganden von ihren jeweiligen Bindungsstellen in Hirnhomogenaten charakterisiert werden kann.

Die Affinität zu D-1 Rezeptoren [vgl. W. Billard et al., *Life Sci.* **35**, 1885-1893 (1984)] wird unter Verwendung von ^3H -R-(+)-8-Chlor-7-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (^3H -SCH 23390) als Ligand wie folgt bestimmt:

Frisches Kalbstriatum wird im 20-fachen Volumen Tris-HCl Puffer (50 mM, pH 7.4 bei 25 °C) mit einem Polytron-Gewebszerkleinerer homogenisiert. Das Homogenat wird während 10 Minuten bei 50'000 g zentrifugiert (4 °C), der Überstand verworfen und der Bodensatz nochmals in Tris-HCl Puffer wie oben resuspendiert. Die Suspension wird während 20 Minuten bei 37 °C inkubiert, wie oben rezentrifugiert und der Bodensatz bis zur Verwendung für die Experimente bei -20 °C eingefroren. Für die Bindungsversuche wird der Bodensatz so in Tris-HCl Puffer (50 mM, pH 7.4 bei 37 °C, enthaltend 120 mM NaCl) resuspendiert, daß der Ansatz (Endvolumen 2 ml) eine Membranmenge, die ca. 5 mg ursprüngliche Gewebsmasse entspricht, enthält. Die Ansätze enthalten ferner, ^3H -SCH 23390 (0.1 nM), 1 µM unmarkiertes SCH 23390 (nur in Proben für die Bestimmung der „unspezifischen Bindung“) und die Testsubstanz in 5 bis 9 verschiedenen Konzentrationen. Die Proben werden während 50 Minuten bei 37 °C inkubiert, gefolgt von Vakuumfiltration durch Whatman GF/B Filter. Die Rückstände werden 2 mal mit 5 ml eiskaltem Tris-HCl Puffer gewaschen und deren Radioaktivität mit Flüssigszintillationszählung gemessen. Die IC_{50} ist diejenige Konzentration der Testsubstanz, welche die spezifische Bindung von ^3H -SCH 23390 um 50 % hemmt. Die IC_{50} der Verbindung der Formel I beträgt etwa 50 nM.

Die hohe Affinität der Verbindung zu D-2 Rezeptoren kann unter Verwendung von ^3H -Spiperon als Ligand [vgl. S. Urwyler und D. Coward, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **335**, 115-122 (1987)] bestimmt werden:

Kalbstriatum wird, wie oben für den ^3H -SCH 23390 Bindungstest beschrieben, präpariert. Der Bodensatz wird in 50 mM Tris-HCl Puffer (pH 7.7) enthaltend 120 mM NaCl resuspendiert, wobei man eine Membranmenge erhält, die 4 mg ursprüngliche Gewebemasse in 4 ml Ansatzvolumen enthält. 0.5 µM Cinanserin werden dazugegeben um eine Bindung von ^3H -Spiperon an 5HT_2 -Rezeptoren zu verhindern. Die Konzentration von ^3H -Spiperon beträgt 0.1 nM; die Proben zur Bestimmung der unspezifischen Bindung enthalten zusätzlich 5 µM Haloperidol. Nach einer Inkubation bei Zimmertemperatur während 40 Minuten wird filtriert und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationszählung bestimmt. Die Verbindung der Formel I hat eine IC_{50} von etwa 20 nM.

Die Verbindung der Formel I wird an der Maus bis zu 100 mg/kg p. o. gut vertragen. Die nicht-toxische Dosis am Hund nach 4 Wochen Verabreichung beträgt 3 mg/kg/Tag p. o.

Der Anstieg der Prolaktinsekretion ist eine typische unerwünschte Nebenwirkung der meisten Neuroleptika auf endokrine Funktionen.

Die Verbindung der Formel I beeinflusst den Serum Prolaktinspiegel in Ratten nur bei hohen Dosen (≥ 10 mg/kg) wie in dem folgenden Versuch nach subkutaner Verabreichung [vgl. E. Flückiger et al., *Experientia* **34**, 1330-1331 (1978)] gezeigt werden kann:

Männliche OFA-Ratten von etwa 250 g Masse werden in den Experimentierraum 24 Stunden vor dem Versuch

gebracht und dort in geeigneten Käfigen zu 10 Tieren gehalten. Nach der Behandlung werden sie einzeln gehalten. Futter und Wasser stehen frei zu Verfügung. Verschiedene Dosen der Testsubstanz oder des Vehikels werden Gruppen von 5 Tieren s. c. verabreicht. In diesem Standardversuch werden die Tiere 4 Stunden nach der Behandlung dekapitiert. Die Sera der einzelnen Tiere werden bis zur Messung tiefgefroren. Prolaktin wird dann mit einem Radioimmunoassay bestimmt. Die Serum Prolaktinspiegel werden in ng/ml bezogen auf Prolaktin Standard NIAMD-RPrI-RP1 bestimmt. Die Verbindung der Formel I zeigt in männlichen Ratten 4 Stunden nach subkutaner Verabreichung von 10 mg/kg nur einen mäßigen Anstieg des Serum-Prolaktinspiegels.

Orale Verabreichung der Verbindung hat ebenfalls nur eine schwache Wirkung auf den Prolaktinspiegel. Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Männliche Ratten (120-140 g, Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, BRD) werden in einem 12:12 Tag/Nacht Zyklus (Licht an um 06.00, Licht aus um 18.00) gehalten. Am Abend vor dem Versuch, werden die Tiere zwecks Identifizierung markiert und in Gruppen zu 4 Tieren in Makrolon (Typ 3) Käfige gebracht. Am nächsten Morgen, erhalten die Ratten jeder Gruppe 2, 4, 8, 16 oder 24 Stunden vor der Dekapitation 10 mg/kg p. o. der Testsubstanz oder Placebo (normale Salzlösung + 2 Tropfen HCl). Die Blutproben werden in Plastiktuben gesammelt, zentrifugiert und das Serum bei -20 °C bis zur Prolaktin-Bestimmung aufbewahrt. Serum-Prolaktin wird mit Radioimmunoassay gemäß A. Häusler et al., J. Ultrastruct. Res. 64, 74 (1978) bestimmt. Die Verbindung der Formel I senkt den Serum-Prolaktinspiegel zwischen 4 und 8 Stunden nach 10 mg/kg p. o. signifikant. Nach 16 Stunden findet ein signifikanter Anstieg statt, der später (24 Stunden) auf normale Werte abnimmt.

Der nur geringe Effekt auf den Serum-Prolaktinspiegel verringert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten endokrinen Nebenwirkungen, z. B. Galaktorrhoe oder Gynaecomastie.

Ferner besitzt die Verbindung der Formel I pharmakologische Wirkungen, die das Risiko des Auftretens von extrapyramidal motorischen Symptomen verringern. Beispielsweise besitzt die Verbindung nur eine geringe kataleptische Wirkung, die nach G. Stille et al., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 252-255 (1971) ermittelt werden kann. In diesem Test wird die Verbindung der Formel I Gruppen von 4-8 Ratten (120-170 g, Sprague-Dawley, männlich und weiblich, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, BRD) oral verabreicht. Nach der Verabreichung wird die Katalepsie jeder Ratte in verschiedenen Zeitabständen durch Platzieren der beiden Vorderpfoten auf eine 7 cm hohe Säule beurteilt. Die Zeit in der das Tier in dieser unnatürlichen Stellung verbleibt, wird bis zu einem Maximum von 45 Sekunden gemessen. Die Schwellendosis ist die letzte Dosis, die noch einen Katalepsie-Median von > 10 Sekunden zeigt. Die Verbindung der Formel I hat eine Schwellendosis (gemessen über 8 Stunden) von 5 mg/kg p. o. Das ist eine Dosis, die mindestens 25 mal größer ist als diejenige, die zur Hemmung des durch apomorphin-induzierten Nagens erforderlich ist.

Ferner zeigt die Verbindung dopaminagonist ähnliche Eigenschaften wie durch die Ausübung von motorstimulierenden Effekten in Tieren mit geschädigter dopaminerger Neurotransmission gezeigt werden kann. Beispielsweise induziert die Verbindung in Ratten mit einseitiger 6-OHDA (6-Hydroxydopamin) induzierter Läsion des nigrosträren Systems [Ungerstedt Ratte, vgl. J. M. Vigouret et al., Pharmacology 16 (Suppl. 1), 156-173 (1978)] ein langanhaltendes Drehverhalten kontralateral zur Seite der Läsion bei relativ kleinen Dosen (0.5 mg/kg p. o.: 950 Drehungen in 7 Stunden).

Aufgrund ihrer hohen Affinität zu Dopamin D-1 und D-2 Rezeptoren und ihrer hemmenden Wirkung auf das durch apomorphininduzierte Zwangsnagen sowie der weiteren oben genannten Tests ist die Verbindung der Formel I zur Verwendung als gut verträgliches Neuroleptikum angezeigt, z. B. zur Behandlung von psychotischen Zuständen, wie Schizophrenie, antiparkinsonika-induzierter Psychose oder zur Behandlung von altersbedingten psychiatrischen Zuständen, die häufig mit Demenz (Paranoia) einhergehen. Aufgrund der an der Ungerstedt Ratte erhaltenen Resultate ist die Verbindung ferner zur Behandlung von Schizophrenie mit negativen Symptomen geeignet. Aufgrund der an der Ungerstedt Ratte demonstrierten dopaminagonist-ähnlichen Wirkung ist die Verbindung ferner zur Behandlung von Parkinsonismus verwendbar.

Geeignete Tagesdosen betragen 1 bis 50 mg, vorzugsweise 5 bis 40 mg, zweckmäßigerweise verabreicht in Teilmengen bis 4 mal am Tag in einer Einheitsdosisform oder in Retardform.

Die Verbindung der Formel I kann als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freie Base. Solche Salze können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Präparate enthaltend die Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder in Form ihres pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes zusammen mit einem pharmazeutischen Träger- oder Verdünnungsmittel.

Die Verbindung der Formel I kann in üblicher Weise, insbesondere enteral, vorzugsweise oral, z. B. in Form von Tabletten oder Kapseln oder parenteral, z. B. in Form von injizierbaren Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Zur oralen Verabreichung z. B. in Form von Tabletten oder Kapseln, kann die Verbindung der Formel I oder dessen pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Exzipienzen

vermischt werden, z. B. inerten Verdünnungsmitteln, wie Lactose, Mannit, Calciumsulfat, mikrokristalline Cellulose; Zerfallhilfsmitteln, z. B. Stärke, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Alginsäure, unlösliches vernetztes Polyvinylpyrrolidon; Bindemitteln, wie Cellulosederivate (Methyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxypropylmethyl-), Polyvinylpyrrolidon, Gelatine; Schmiermittel, z. B. Siliciumdioxid, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat; hydrierte Öle, wie Rizinusöl, Glycerolester, z. B. Palmitostearat und/oder Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Süßstoffe. Die Tabletten können nicht überzogen oder in bekannter Weise überzogen sein, um hierdurch Zerfall und Absorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und so eine verzögerte Wirkung über einen längeren Zeitraum zu erhalten. Zur parenteralen Verabreichung können geeignete sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen oder Suspensionen verwendet werden.

Eine Einheitsdosis kann z. B. zwischen 0.25 und 25 mg der Verbindung der Formel I oder ihres pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können nach hierfür üblichen Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung von Tabletten kann die Verbindung der Formel I mit Lactose vermischt werden und mit Wasser, 0.5 % Natriumalginate oder 5 % Hydroxypropylmethylcellulose Lösung granuliert werden. Das getrocknete Granulat wird in Gegenwart von etwa 20 % Maisstärke und 1 % Magnesiumstearat zu Tabletten verpreßt. Auf diese Weise erhält man z. B. Tabletten, die die im folgenden genannten Bestandteile enthalten:

| <u>Bestandteile</u> | <u>Tablette</u> <u>Masse (mg)</u> |
|--|--------------------------------------|
| Verbindung der Formel I Hydrogenmaleinat | 10 |
| Lactose | 100 |
| Maisstärke | 30 |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 7.5 |
| Magnesiumstearat | 1.5 |
| Siliciumdioxid | 1 |
| | <hr/> |
| | 150.0 |

Die Tabletten, die mit einer Bruchlinie versehen sind, können oral in einer Dosis von einer halben oder einer ganzen Tablette 1 bis 4 mal täglich verabreicht werden.

Kapseln können den aktiven Wirkstoff allein oder im Gemisch mit einem inerten festen Excipienten, wie z. B. oben genannt, enthalten.

Kapseln, die im folgenden genannten Bestandteile enthalten, können nach hierfür üblichen Verfahren hergestellt und in einer Dosis von 1 Kapsel 1 bis 4 mal täglich verabreicht werden.

| <u>Bestandteile</u> | <u>Kapsel</u> <u>Masse (mg)</u> |
|--|------------------------------------|
| Verbindung der Formel Hydrogenmaleinat | 10 |
| festes inertes Exzipienz (Maisstärke, Lactose, Siliciumdioxid, Aerosil (Fa. Degussa), Magnesiumstearat | 190 |

Ähnlich können Tabletten und Kapseln, die 20 mg der Verbindung der Formel I enthalten, hergestellt werden.

Die folgende injizierbare Lösung wird mit der angegebenen Menge an Wirkstoff nach üblichen Verfahren formuliert. Die injizierbare Lösung kann einmal täglich verabreicht werden.

| <u>Bestandteile</u> | <u>Sterile injizierbare Lösung</u> <u>Masse (mg/ml)</u> |
|--|--|
| Verbindung der Formel I Hydrogenmaleinat | 5.0 |
| Natriumchlorid | 9.0 |
| Äthylalkohol | 150.0 |
| Natriumhydrogencarbonat bis pH 7 | q. s. |
| Wasser zur Injektion | ad 1 ml |

Die Lösungen können durch ein 0,2 µm steriles Filter filtriert und aseptisch in Ampullen abgefüllt werden. Die Ampullen können mit Kohlendioxid begast werden.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindung der Formel I oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze als Heilmittel, z. B. als Neuroleptikum oder als Antiparkinsonikum.

5 Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der Verbindung der Formel I oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von psychotischen Zuständen oder Parkinsonismus.

10 In dem nachfolgenden Beispiel sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Die $[\alpha]_D^{20}$ -Werte sind ebenfalls unkorrigiert.

Beispiel:

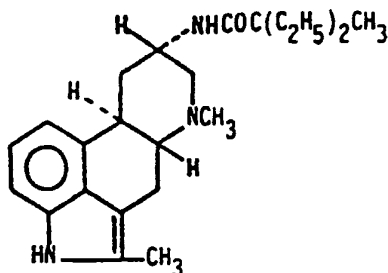
N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimethyl-ergolin-8-yl]-2-ethyl-2-methyl-butanamid

15 Eine Suspension von 68 g 2,6-Dimethyl-8α-aminoergolin in 1,5 L Methylenchlorid wird auf 4° abgekühlt und mit 78 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden tropfenweise unter Rühren 40,5 g 2-Methyl-2-äthyl-buttersäurechlorid inert 25 Minuten gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten nachgerührt und auf 3 L Wasser geschüttet, die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Der Rückstand wird an 800 g Kieselgel mit Methylenchlorid/

20 Methanol (98:2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereint, eingengt und aus Diäthyläther kristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 191-192° erhält.
Zur Herstellung des Hydrogenmaleinats werden 57,3 g der Base in 500 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 18,09 g Maleinsäure in 250 ml Aethanol versetzt. Die einsetzende Kristallisation wird durch Abkühlung auf 4° vervollständigt, das Kristallisat abgenutscht und getrocknet, wobei man das Hydrogenmaleinat der Titelverbindung vom Smp. 232-233° erhält. $[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ (c = 1.0 in Dimethylformamid).

PATENTANSPRÜCHE

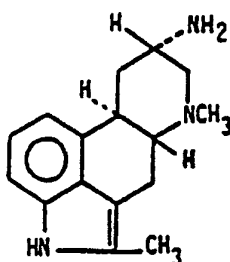
30 1. N-[(5R,8S,10R)-2,6-dimethyl-ergolin-8-yl]-2-ethyl-2-methyl-butanamid der Formel I,



I

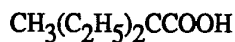
45 und seine Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man 8α-Amino-2,6-dimethylergolin der Formel II,



II

mit einer Verbindung der Formel III,



III

5

oder dessen reaktiven Derivat umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze isoliert.

10

3. Pharmazeutisches Präparat, **gekennzeichnet durch** einen Gehalt an der Verbindung der Formel I oder einem pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalz derselben, und einem pharmazeutischen Träger- oder Verdünnungsmittel.

15

4. Verbindung der Formel I zur Verwendung als Heilmittel.

5. Verwendung der Verbindung der Formel I als Neuroleptikum.

6. Verwendung der Verbindung der Formel I als Antiparkinsonikum.

20

7. Verwendung der Verbindung der Formel I oder ihres pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung von psychotischen Zuständen.

25

8. Verwendung der Verbindung der Formel I oder ihres pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung von Parkinsonismus.

30

35

40

45

50

55