



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: C 07 D 241/04 C 07 D 401/12

(21) Patentansøgning nr: PA 1988 01797

(22) Indleveringsdag: 1988-03-30

(24) Løbedag: 1988-03-30

(41) Alm. tilgængelig: 1988-10-02

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-01-12

(30) Prioritet: 1987-04-01 US 034129

(73) Patenthaver: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien

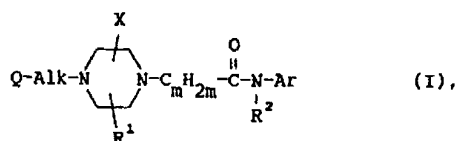
(72) Opfinder: Georges Henri Paul van Daele, Kongostraat 156, 2300 Turnhout, Belgien
 Freddy Francois Vlaeminck, Veldstraat 31, 2418 Lille, Belgien
 Marc Gustaaf Celine Verdonck, Waterloopstraat 10, bus 4, 2300 Turnhout, Belgien

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Anvendelse af N-aryl-piperazinalkanamidderivater til fremstilling af et medikament til forbedring af søvn

(57) Sammendrag:

N-Aryl-piperazin-alkanamidderivat med formlen



hvor

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,

X er C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy-C₁₋₆-alkyl, amino-carbonyl, mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, carboxyl, C₁₋₆-alkyl-oxycarbonyl, (aminocarbonyl)-C₁₋₆-alkyl, [mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)-aminocarbonyl]-C₁₋₆-alkyl, carboxyl-C₁₋₆-alkyl, (C₁₋₆-alkyloxycarbonyl)-C₁₋₆-alkyl eller (hydroxy-C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl,

m er 1 eller 2,

R² er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,

Ar er phenyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substituent, som hver især er uafhængigt valgt blandt gruppen bestående af hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆ alkyloxy, halogen, trifluormethyl, C₁₋₆-alkylcarbonyl, mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkyloxy-carbonyl, nitro, cyano, amino, aminomethyl, mono- eller di(C₁₋₆-alkyl)-amino, (C₁₋₆-alkylcarbonyl)amino, (aminocarbonyl)amino eller phenyl-

fortsættes

methoxy, pyridinyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substituenten uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyl, pyrazolyl, eventuelt substitueret med indtil 3 substituenten uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyl, eller en gruppe med formlen

Opnåelse af en ny måde at behandle søvnforstyrrelser på må generelt betragtes som et vigtigt mål. En del præparater, som påvirker søvnen, er kendt i teknikken, hvilke præparater sædvanligvis som aktiv ingrediens indeholder hypnotika, som benzodiazepiner, barbiturater og lignende.

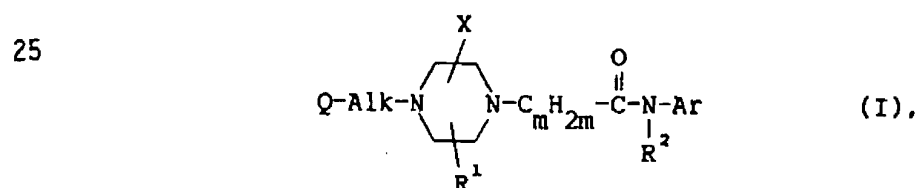
- 5 Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af N-aryl-piperazinalkanamidderivater til fremstilling af et medikament til forbedring af søvn og behandling af søvnforstyrrelser.

Nogle N-aryl-piperazinalkanamidderivater med formlen I er kendt fra EP-patentansøgning nr. 0 068 644, og er kendt som nyttige midler til beskyttelse af hjertet mod myocardiær beskadigelse forårsaget af ischæmia, anoxia eller hypoxia.

Yderligere N-aryl-piperazinalkanamidderivater, der besidder en alkylsubstituent i piperazindelen, er beskrevet i US-patenansøgning nr. 3.267.104, som coronære vasodilatorer, lokalanæstetika, midler, der virker stimulerende på centralnervesystemet, og som anticarrageenin-midler.

De fleste N-arylpiperazinalkanamidderivater med formlen I er imidlertid hidtil ukendte og er specielt blevet udviklet til anvendelse som aktive stoffer ved den foreliggende opfindelse.

- 20 Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen til fremstilling af et medikament til forbedring af søvn samt behandling af søvnforstyrrelser hos varmblodede dyr af et piperazinderivat med formlen



- 30 de stereokemisk isomere former og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor:

R^1 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,

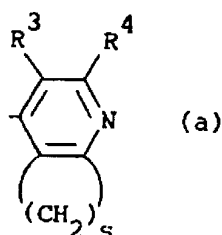
- 35 X er C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, aminocarbonyl, mono- og di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, carboxyl, C_{1-6} -alkyloxy-carbonyl, (aminocarbonyl)- C_{1-6} -alkyl, [mono- eller di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl]- C_{1-6} -alkyl, carboxyl- C_{1-6} -alkyl, (C_{1-6} -alkyloxycarbonyl)- C_{1-6} -alkyl eller (hydroxy- C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl,

m er 1 eller 2,

R^2 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl,

- Ar er phenyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substituent, som hver især er uafhængigt valgt blandt gruppen bestående af hydroxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} alkyloxy, halogen, trifluormethyl, C_{1-6} -alkylcarbonyl, mono- og di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkyloxy-carbonyl, nitro, cyano, amino, aminomethyl, mono- og di(C_{1-6} -alkyl)-amino, (C_{1-6} -alkylcarbonyl)amino, (aminocarbonyl)amino og phenylmethoxy, pyridinyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substituent uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyl, pyrazolyl, substitueret med indtil 3 substituent uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyl, eller en gruppe med formlen

15



20

hvor

R^3 og R^4 hver især uafhængigt er valgt blandt gruppen bestående af halogen, C_{1-6} -alkyl, hydroxy eller C_{1-6} -alkoxy, og s er 3, 4 eller 5,

- 25 Alk er et C_{1-6} -alkandylradikal eller C_{3-6} -alkendylradikal, hvor C_{1-6} -alkandylradikalet eventuelt er substitueret med hydroxy eller en C_{1-6} -alkylgruppe, og

- Q er aryl, aryloxy, diarylmethoxy, 2,2-diarylethenyl, diarylmethylcarbonyl, arylcarbonyl, mono- eller diarylamino, eller arylamino, hvor aminodelen i arylamino eventuelt er substitueret med en aryl-, en arylcarbonyl-, en C_{1-6} -alkylcarbonyl-, en arylsulfonyl- eller en C_{1-6} -alkylsulfonylgruppe, hvor aryl er phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, thienyl eller pyridinyl, hvor substitueret phenyl besidder 1-2 substituent, som hver især er uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyloxy.

I ovenstående definitioner er udtrykket halogen generisk for fluor, chlor, brom og iod, fortrinsvis fluor, udtrykket " C_{1-6} -alkyl" omfatter

uforgrenede eller forgrenede mættede carbonhydridradikaler med 1-6 carbonatomer, som f.eks. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1'-dimethylethyl, propyl, butyl, pentyl og lignende; "C₁₋₆-alkandiyl" omfatter bivalent, uforgrenet eller forgrenet alkandiyl med 1-6 carbonatomer, og C₃₋₆-alkendiyl" omfatter bivalent uforgrenet eller forgrenet carbonhydrid med en dobbeltbinding og 3-6 carbonatomer, og når C₃₋₆-alkendiyl sidder som substituent på et heteroatom, er det carbonatom i C₃₋₆-alkendiylgruppen, der er bundet til heteroatomet, fortrinsvis mættet.

Det er åbenbart, at forbindelserne med formel (I) kan forekomme i hydratiseret form eller opløsningsmiddel-additionsform, og at den foreliggende opfindelse omfatter alle sådanne former.

Foretrukne forbindelser med formel (I) til anvendelse ved fremstilling af et medikament ifølge den foreliggende opfindelse er de forbindelser med formel (I), hvor R¹ og R² begge er hydrogen, m er 1, og X er C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, aminocarbonyl eller mono- og di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl.

Særligt foretrukne forbindelser er de foretrukne forbindelser med formel (I), hvor Q er diarylmethoxy, 2,2-diarylethenyl, diarylamino-carbonyl, diarylmethyl eller arylamino, hvor aminodelen i arylamino er substitueret med en aryl eller en arylcarbonyl, og omtalte aryl er phenyl eller substitueret phenyl.

Ganske særligt foretrukne forbindelser er de særligt foretrukne forbindelser med formel (I), hvor Q-Alk- er 5,5-di(halogenphenyl)-pentenyl eller 5,5-di(halogenphenyl)pentyl.

En interessant undergruppe af forbindelser med formel (I) til anvendelse ved fremstilling af et medikament ifølge den foreliggende opfindelse omfatter de forbindelser, foretrukne eller særligt foretrukne forbindelser, hvor Alk er C₃₋₅-alkandiyl, især de forbindelser med 5 atomer mellem piperazindelen og aryl- eller diaryldelen i Q.

De mest foretrukne forbindelser er valgt blandt gruppen bestående af 2-(aminocarbonyl)-N-(4-amino-2,6-dichlorphenyl)-4-[5,5-bis(4-fluorphenyl)pentyl]-1-piperazinacetamid, de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og de mulige stereokemisk isomere former deraf.

Nogle forbindelser med formel (I), der anvendes ifølge opfindelsen er kendte fra US-patent nr. 3.267.104 og EP-patent nr. 0.068.544, medens andre er hidtil ukendte. Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ifølge fremgangsmåderne beskrevet i de førnævnte patenter eller ved ana-

loger fremgangsmåder.

Forbindelserne med formel (I) kan anvendes som sådanne eller i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf. Sidstnævnte kan hensigtsmæssigt opnås ved behandling af baseformen med passende syrer, 5 som f.eks. uorganiske syrer, såsom halogenbrintesyre, f.eks. saltsyre, brombrintesyre og lignende, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre og tilsvarende, eller organiske syrer, f.eks. eddikesyre, propansyre, hydroxyeddikesyre, 2-hydroxypropansyre, 2-oxopropansyre, ethandisyre, propandisyre, butandisyre, (Z)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2- 10 hydroxybutandisyre, 2,3-dihydroxybutandisyre, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbensensulfonsyre, cyclohexansulfamsyre, 2-hydroxybenzoesyre, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og tilsvarende syrer.

Forbindelserne med formel (I) indeholder et eller flere asymmetriske carbonatomer i deres struktur. Hvert af disse chirale centre kan have R- eller S-konfiguration, idet denne R- og S-notation er i overensstemmelse med bestemmelserne beskrevet af R.S. Cahn, C. Ingold & V. Prelog i Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966). 15

Forbindelserne med formel (I), der indeholder en alkendel, kan forekomme i "E" eller "Z" form, hvor E- og Z-notationen har den i J. Org. Chem., 35, 2849-2868 (1970) beskrevne betydning. 20

Rene stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) kan opnås ved anvendelse af kendte metoder. Diastereomerer kan separeres ved fysiske separationsmetoder, såsom selektive krystallisationsmetoder 25 og chromatografiske metoder, f.eks. modstrømsfordeling, og enantiomerer kan separeres fra hinanden ved selektiv krystallisation af deres diastereomere salte med optisk aktive syrer.

Rene stereokemisk isomere former kan også opnås fra de tilsvarende rene stereokemisk isomere former af passende udgangsmaterialer, forudsat 30 at reaktionen forløber stereospecifikt.

Det er åbenbart, at de cis- og trans-diastereomere racemater yderligere kan adskilles i deres optiske isomerer, cis(+), cis(-), trans(+) og trans(-), ved anvendelse af for fagmanden kendte metoder.

Anvendelse af forbindelserne med formel (I), de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf til 35 fremstilling af et medikament ifølge den foreliggende opfindelse er baseret på deres nyttige søvnforbedrende egenskaber. Nærmere betegnet for-

øger de den samlede søvn, primært ved forøgelse af den med langsomme bølger karakteriserede søvn og nedsættelse af opvågning. Denne egenskab fremgår tydeligt af de resultater, der er opnået ved "langsom søvnbølge hos hunde"-testen. På grund af deres evne til at forbedre søvn er det
5 åbenbart, at forbindelserne er nyttige til forbedring af søvn hos varm-blodede dyr, der lider af søvnforstyrrelser.

En yderligere fordel ved den foreliggende opfindelse er den kendsgerning, at forbindelserne med formel (I) udviser ovennævnte søvnforbedrende egenskaber ved oral administrering. Bortset fra deres søvnforbedrende egenskaber er forbindelserne også i besiddelse af de samme nyttige
10 farmakologiske egenskaber som forbindelserne beskrevet i EP-offentliggørelsesskrift nr. 68.644, og især den foretrukne forbindelse deri, dvs. 3-(aminocarbonyl)-4-[4,4-bis(4-fluor-phenyl)butyl]-N-(2,6-dichlor-phenyl)-1-piperazinacetamid, som generelt benævnes mioflazin. De nyttige
15 farmakologiske egenskaber er beskrevet i nævnte EP-offentliggørelsesskrift nr. 68.644 og f.eks. i Cardiovascular Research, 18, 528-537 (1984), i Cardiovascular Research, 20, 658-664 (1986), og omfatter især evnen til at forbedre blodperfusionen i hjertets muskelvæv, beskyttelse af hjertet mod myocardiær beskadigelse, beskyttelse mod myocardiær calciumoverbelastning og inhibering af nucleosidtransport.
20

Forbindelserne med formel (I) kan anvendes som sådanne ved fremstillingen af et medikament ifølge den foreliggende opfindelse eller som hensigtsmæssige farmaceutiske præparater.

Til fremstilling af sådanne farmaceutiske præparater kombineres en
25 virksom mængde af forbindelsen med formel (I), i base- eller syreadditionssaltform, som aktiv ingrediens i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer, som kan være af forskellig art i afhængighed af det til administrering ønskede præparat. Disse farmaceutiske præparater er fortrinsvis udformet som enhedsdoser, der fortrinsvis er egnet til oral, rektal eller perkutan administrering eller til parenteral injektion. Ved
30 fremstilling af præparaterne i oral dosisform kan f.eks. anvendes et hvilket som helst gængs farmaceutisk medium, såsom vand, glycoler, olier, alkoholer og tilsvarende i tilfælde af orale flydende præparater, såsom suspensioner, sirupper, eliksirer og opløsninger, eller faste bærere, såsom stivelsesarter, sukkerarter, kaolin, smøremidler, bindemidler,
35 kapsler eller tabletter. På grund af den lette administrering udgør tab-

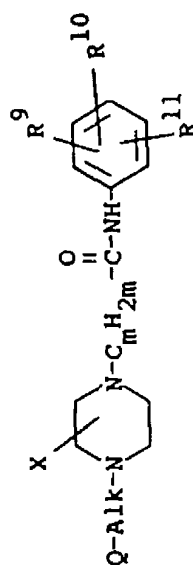
letter og kapsler den mest fordelagtige orale enhedsdosisform, i hvilket tilfælde der tydeligvis anvendes faste farmaceutiske bærere. Til parenterale præparater omfatter bæreren sædvanligvis sterilt vand, i det mindste for en stor dels vedkommende, selv om andre ingredienser, f.eks. 5 sulobiliseringsmidler, kan være medtaget. Der kan f.eks. fremstilles injicerbare opløsninger, hvor bæreren omfatter saltopløsninger, glucoseopløsninger eller en blanding af salt- og glucoseopløsninger. Der kan også fremstilles injicerbare suspensioner, i hvilket tilfælde der kan anvendes egnede flydende bærere, suspenderingsmidler og tilsvarende. I præpa- 10 raterne egnet til perkutan administrering omfatter bæreren eventuelt et penetrationsforøgende middel og/eller et egnet befugtningsmiddel, eventuelt kombineret med mindre mængder af passende additiver af en hvilken som helst art, idet der tages hensyn til at additiverne ikke har en signifikant ødelæggende virkning på huden. Additiverne kan lette admini- 15 strering på huden og/eller kan være nyttige ved fremstilling af de ønskede præparater. Disse præparater kan administreres på forskellig måde, f.eks. som en transdermal lap, som "spot-on" eller som en salve. På grund af deres forøget vandopløselighed i forhold til den tilsvarende baseform er syreadditionssaltene (I) tydeligvis mest egnede ved frem- 20 stilling af vandige præparater. Det er især fordelagtigt at formulere ovennævnte farmaceutiske præparater i dosisenhedsform for at lette administrering og for at gøre dosen ensartet. Enhedsdosisform betegner i det foreliggende fysisk diskrete enheder, der er egnede som enhedsdoser, idet hver enhed indeholder en forudbestemt mængde aktiv ingrediens, som 25 er beregnet til at give den ønskede terapeutiske virkning, sammen med den nødvendige farmaceutiske bærer. Eksempler på sådanne enhedsdosisformer er tabletter (herunder tabletter med kærve eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblater, injicerbare opløsninger eller suspensioner, teskefulde, spiseskefulde eller lignende, og adskil- 30 te multipler deraf.

En fagmand på området vil let kunne bestemme den virksomme søvnforbedrende mængde ud fra de nedenfor anførte resultater. I almindelighed anses en virksom mængde at ligge i området 0,001-100 mg/kg legemsvægt, fortrinsvis 0,01-10 mg/kg legemsvægt.

Det følgende eksempler har til formål at belyse opfindelsen beskyttelsesomfang.

EKSPERIMENTEL DEL

Tabel 1



Forb. nr.	Q-Alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
1	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-CH ₃	H	2 HCl/0.5 H ₂ O	206.7
2	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-OCH ₃	H	H	2 HCl	195.8
3	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	5-F	H	HCl	217.8
4	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₂ OH	1	2-CH ₃	6-CH ₃	H	HCl	237.4
5	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONHCH ₃	1	2-Cl	6-CH ₃	H	2 HCl/H ₂ O	212.8
6	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CON(CH ₃) ₂	1	2-CH ₃	6-CH ₃	H	2 HCl	165.5
7	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₂ OH	1	2-CH ₃	6-CH ₃	H	2 HCl	207.3
8	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	H	H	HCl	227.1
9	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-CH ₃	5-F	H	HCl	148.2
10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-CN	6-Cl	base	181.3
11	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	149.7
12	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-CN	6-Cl	2 HCl/H ₂ O	192.7
13	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	150.3

Forb. nr.	Q-alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Sup. °C
14	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	2 HCl	181.2
15	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	base	179.4
16	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2 HCl	175.4
17	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	157.7
18	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	H	H	base	110.7
19	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-CON(CH ₃) ₂	6-Cl	base	150.8
20	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-CONH ₂	6-Cl	base	149.9
21	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-COOC ₂ H ₅	6-Cl	base	124.3
22	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-CONH ₂	H	base	218.3
23	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-CN	H	base	171.2
24	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-NO ₂	H	base	135.1
25	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	2-CONH ₂	1	2-COCH ₃	H	H	2 HCl	160.4
26	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-NH ₂	H	base	141.2
27	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-N(CH ₃) ₂	H	base	115.0
28	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-NO ₂	6-Cl	2 HCl/0.5H ₂ O	159.0
29	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-NH ₂	6-Cl	2 HCl/H ₂ O	191.4
30	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-CN	6-Cl	base	102.6
31	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-NHCONH ₂	6-Cl	base	190.4
32	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-NHCOC ₂ H ₅	H	base	163.4
33	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	base	117.2

Forb. nr.	Q-Alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
34	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-CONH ₂	6-Cl	base	123.7
35	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-CH ₃	4-OCH ₂ - 	6-CH ₃	base	-
36	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-CH ₃	4-OH	6-CH ₃	2 HCl/0.5 H ₂ O	174.2
37	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-OCH ₂ - 	6-CH ₃	2 HCl/H ₂ O	192.8
38	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-OH	6-CH ₃	base	98.4
39	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-CONH ₂	H	base	158.5
40	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-COCH ₃	4-Cl	H	base	154.1
41	(C ₆ H ₅) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	149.6
42	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-CONH ₂	6-Cl	2 HCl/H ₂ O	175.5
43	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ (3-pyridinyl)- -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-CONH ₂	6-Cl	3 HCl/2H ₂ O	173.0
44	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	base	94.3
45	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-CONH ₂	H	2 HCl/2 H ₂ O	165.4
46	(3-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	3 HCl/H ₂ O	168.6
47	(3-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	3 HCl/H ₂ O	170.7

Forb. nr.	Q-alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
48	(4-F-C ₆ H ₄)(3-pyridinyl) -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	3 HCl/H ₂ O	184.4
49	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	3-COCH ₃	6-CH ₃	2 HCl/0.5 H ₂ O	191.5
50	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	base	159.8
51	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-CH ₃	3-COCH ₃	6-CH ₃	0.5 H ₂ O	65.1
52	(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	121.4
53	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	base	101.5
54	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	2-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	2 HCl/1.5 H ₂ O/ 2-propanol	176.3
55	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	2 HCl/0.5 H ₂ O	190.2
56	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH ₂	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	2 HCl	204.0
57	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	base	127.2
58	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	base	110.3
59	(2-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	138.1
60	(3-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -C=CH-(CH ₂) ₃ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	3 HCl/3.5 H ₂ O *	181.3
61	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ ⁻	3-CONH-CH ₃	1	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	base	181.6-184.0

** E

Forb.- nr.	Q-Alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
62	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	base	165.7-167.5
63	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	base	82.4
64	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH-CH ₃	1	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	base	156.8
65	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	4-Cl	6-Cl	base	165.0
66	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH-CH ₃	1	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	base	130.8
67	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-NO ₂	6-Cl	base	-
68	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-NH ₂	6-Cl	3 HCl/1.5 H ₂ O	172.4
69	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-OCH ₃	6-CH ₃	2 HCl	150.4
70	(3-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	3 HCl/2H ₂ O *	198.5
71	(3-pyridinyl)(4-F-C ₆ H ₄) -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base **	150.5
72	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2 HCl	202.6
73	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C=CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	82.7
74	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	87.9
75	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-NO ₂	H	base	77.4
76	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-NHCONH ₂	6-Cl	base	119.9

* = Z

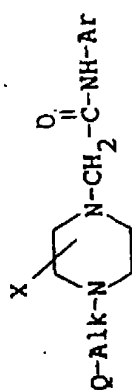
** = E

Forb. nr.	Q-Alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
77	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl	154.1
78	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-NH ₂	H	base	-
79	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-NHCONH ₂	H	base	91.1
80	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-NHCOC ₂ H ₅	H	base	67.1
81	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-NO ₂	6-Cl	HCl	155.7
82	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-NHCOC ₂ H ₅	6-Cl	base	95.3
83	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-COCH ₃	4-N(CH ₃) ₂	H	2 HCl	122.0
84	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-NH ₂	6-Cl	3 HCl	190.8
85	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl/0.5 H ₂ O	137.1-140.0
86	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-O-(CH ₂) ₃ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	123.1
87	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH(CH ₃) ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl/H ₂ O	135.5
88	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	107.7
89	(3-pyridinyl)-C(=O)-N-(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	3 HCl/2 H ₂ O	189.7
90	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C(=O)-N-(3-pyridinyl)-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	3 HCl/4 H ₂ O	200.7
91	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-N(CH ₃) ₂	6-Cl	3 HCl/1.5 H ₂ O	201.5
92	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-N(CH ₃) ₂	6-Cl	3 HCl/H ₂ O	181.6

Forb. nr.	Q-Alk-	X	m	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	base/salt	Smp. °C
93	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-N(CH ₃) ₂	6-Cl	base	190.5
94	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	90.5-93.4
95	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-NHCH(CH ₃) ₂	6-Cl	base	172.6
96	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ (3-pyridinyl)- CH-O-(CH ₂) ₃ -	2-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	3 HCl/3 H ₂ O	170.5
97	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	3-CONHCH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	85-87.1
98	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	2 HCl/0.5 H ₂ O	202.9
99	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	161.8
100	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-CH ₂ NH ₂	6-Cl	base	160.8
101	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	2 HCl/H ₂ O	209.4
102	(C ₆ H ₅) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	2 HCl	214-215.4
103	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	4-NH ₂	6-Cl	base	213.1
104	(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	126.3
105	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-C(=O)(CH ₂) ₃ -	2-CH ₃	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl/H ₂ O	223.9
106	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-C(=O)(CH ₂) ₃ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	base	239.7
107	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONHCH ₃	1	2-Cl	4-COCH ₃	6-Cl	base	115.1
108	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl/H ₂ O	182.7
109	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl/H ₂ O	206.2
110	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	2-Cl	6-Cl	H	2 HCl	178.1

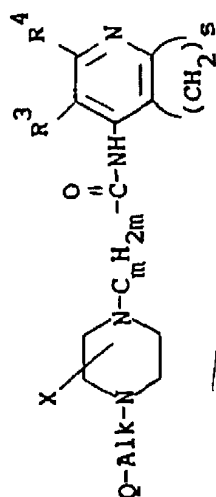
**= 2 E

Tabel 2



Forb. nr.	Q-Alk-	X	Ar	base/salt	Smp. °C
111	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	2-Cl-3-pyridinyl	HCl/0.5H ₂ O	139.2
112	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	2-Cl-6-Cl-3-pyridinyl	HCl	128.8
113	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	3-CH ₃ -5-CH ₃ -4-pyridinyl	3 HCl/H ₂ O	159.1
114	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	3-CH ₃ -5-CH ₃ -4-pyridinyl	3 HCl/1.5 H ₂ O	238.8
115	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	3 HCl/0.5 H ₂ O	224.7
116	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	base	135.7
117	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	0.5 H ₂ O	100.3
118	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	base	126.8
119	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1-CH ₃ -3-CH ₃ -5-CH ₃ -4-1H-pyrazol	2 HCl/H ₂ O	180.2
120	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONHCH ₃	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	base	184.7
121	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	3-CONHCH ₃	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	base	148.0
122	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -N-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	2-CH ₃ -4-CH ₃ -6-CH ₃ -3-pyridinyl	base	130.0
123	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	3-Br-5-CH ₃ -4-pyridinyl	base	119.5
124	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	3-Br-5-CH ₃ -4-pyridinyl	3 HCl/4.5 H ₂ O	196.3
125	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	3-Cl-5-Cl-4-pyridinyl	base	101.8

Table 3



Forb. nr.	Q-Alk-	X	m	R^3	R^4	s	base/salt.	Smp. °C
126	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	CH ₃	H	4	3 HCl/H ₂ O	204.0
127	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Cl	OH	3	base	176.6
128	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CONH ₂	1	Cl	OH	3	base	140.8
129	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONHCH ₃	1	Cl	OH	3	base	187.3
130	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	Cl	OH	3	2 HCl	>300
131	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	Cl	OH	3	2 HCl/H ₂ O	219.4
132	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	H	OH	3	base	194.4
133	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	3-CH ₃	1	H	OH	3	base	200.8
134	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Br	CH ₃	4	2 HCl/2 H ₂ O	182.6
135	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	Br	CH ₃	4	3 HCl/2 H ₂ O	210.1
136	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Cl	CH ₃	4	base	97.7
137	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Br	H	3	base	160.3
138	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CH ₃	1	Br	H	3	3 HCl	203.5
139	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Br	H	4	base	102.5
140	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	2-CONH ₂	1	Br	H	5	base	145.0

Farmakologiske eksempler

De nyttige søvnforbedrende egenskaber af forbindelserne med formel (I) belyses ved de følgende forsøg.

5 Langsom søvnbølge hos hunde-test

Fjorten voksne Beagle-hunde med en vægt på $15,2 \pm 0,79$ kg, fik implanteret corticale elektroder og dybde-elektroder. En minimumsperiode på 4 uger forløb mellem implantering og lægemiddelundersøgelser. I dette tidsrum anbragtes de i et lyddæmpet og oplyst bur. Hundenes opførsel fulgtes på internt TV.

Optagelser med 16 timers søvn foretoges fra kl. 15.00 til kl. 07.00. De første 3 timer registreredes på papir og hele perioden på 16 timer analyseredes på computer. Visuel analyse og computer-analyse foretoges i 30 sekunders intervaller, som klassificeredes som vågen, overgang til søvn, let søvn med langsom bølge, tung søvn med langsom bølge og søvn med hurtige øjenbevægelser kaldet REM-søvn. En cortical afledning (venstre frontale-occipital), hippocampus, elektromyogram (EMG) og elektro-oculogram (EPG) analyseredes on-line ved hjælp af en "PDP 11/23"-computer. Styrkemæssig spektralanalyse under anvendelse af hurtig Fourier-transformation" foretoges på den frontale occipital-afledning hvert 30. sekund.

Styrken inden for frekvensbåndene δ (0,5-3,5 Hz), θ (3,5-7,5 Hz), α (7,5-13,5 Hz) og β (13,5-25 Hz) beregnedes. Endvidere beregnede styrken inden for θ -båndet fra hippocampus-afledningen såvel som spindelaktivitet, EMG og EOG amplitude. På grundlag af disse parametre foretoges automatisk klassifikation af søvntrin under anvendelse af en minimal afstandstilnærmelse, Electroconcept. clin. Neurophysiol., 46 (1979), 33-48.

Forbindelserne med formel (I) administreredes oralt i doser på 0,16 og 0,63 mg/kg, lige forud for start af optegnelse. Tabel IV viser den gennemsnitlige procentvise forskel mellem søvn med langsom bølge og kontrol (ligestillet ved 0%) baseret på varigheden af trinnet.

Tabel 4

Gennemsnitlig forskel mellem søvn med langsom bølge og kontrol

5

	<u>Forb. nr.</u>	<u>0,16 mg/kg</u>	<u>0,63 mg/kg</u>
	108	11	05
10	109	12	16
	10	-	19
	11	-	15
	12	20	18
	13	-	17
15	14	23	15
	16	-	19
	30	-	14
	31	-	22
	43	23	-
20	54	24	-
	86	28	-
	94	20	-
	114	20	-
	115	25	-
25	123	25	-
	134	24	-

30

Præparateksempler

De følgende formuleringer eksemplificerer de typiske farmaceutiske præparater på enhedsdosisform, der er egnet til systemisk administrering til dyr og mennesker. Udtrykket "aktiv ingrediens" (A.I.), som er anvendt i disse eksempler, betegner en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

35

Eksempel 1 - Orale dråber

500 g aktiv ingrediens opløstes i 0,5 liter 2-hydroxy-propansyre og 1,5 liter polyethylenglycol ved 60-80°C. Efter afkøling til 30-40°C tilsattes 35 liter polyethylenglycol og blandingen omrørtes grundigt. Derefter tilsattes en opløsning af 1750 g natriumsaccharin i 2,5 liter rensat vand, og under omrøring tilsattes 2,5 liter kakaoaroma og polyethylenglycol q.s. til et volumen på 50 liter, hvilket gav en oral dråbeopløsning indeholdende 10 mg aktiv ingrediens pr. ml. Den resulterende opløsning fyldtes på egnede beholdere.

10

Eksempel 2 - Oral opløsning

9 g methyl-4-hydroxybenzoat og 1 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i 4 liter kogende, rensat vand. I 3 liter af denne opløsning opløstes 10 g 2,3-dihydroxybutandisyre og 20 g aktiv ingrediens. Sidstnævnte opløsning kombineredes med den resterende del af førstnævnte opløsning, og 12 liter 1,2,3-propantriol og 3 liter af en 70% sorbitolopløsning tilsattes. 40 g natriumsaccharin opløstes i 0,5 liter vand, og 2 ml hindbær- og 2 ml stikkelsesbæressence tilsattes. Opløsningen kombineredes med førstnævnte opløsning, vand tilsattes q.s. til et volumen på 20 liter, hvilket gav en oral opløsning indeholdende 20 mg aktiv ingrediens pr. teskefuld (5 ml). Den resulterende opløsning fyldtes på egnede beholdere.

Eksempel 3 - Kapsler

25 20 g aktiv ingrediens, 6 g natriumlaurylsulfat, 56 g stivelse, 56 g lactose, 0,8 g kolloidt siliciumdioxid og 1,2 g magnesiumstearat omrørtes kraftigt. Den resulterende blanding fyldtes derefter på 1000 egnede, hærdede gelatinekapsler, der hver især indeholdt 20 mg aktiv ingrediens.

30

Eksempel 4 - Film-coatede tabletterFremstilling af tabletterne

En blanding af 100 g aktiv ingrediens, 570 g lactose og 200 g stivelse blandedes grundigt, og befugtedes derefter med en opløsning af 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K90) i ca. 200 ml vand. Det fugtige pulverblanding sigtedes, tørredes og sigtedes

igen. Derefter tilsattes 100 g mikrokrystallinsk cellulose (Avicel®) og 15 g hydrogeneret vegetabilsk olie (Sterotex®). Blandingen blandedes grundigt og pressedes til tabletter, hvilket gav 1000 tabletter, der hver især indeholdt 10 mg aktiv ingrediens.

5

Coating

Til en opløsning af 10 g methylcellulose (Methocel® 60 HG) i 75 ml denatureret ethanol sættes en opløsning af 5 g ethylcellulose (Ethocel® 22 cps) i 150 ml dichlormethan. Derefter tilsattes 75 ml dichlormethan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyethylenglycol smeltedes og opløstes i 75 ml dichlormethan. Sidstnævnte opløsning sættes til førstnævnte opløsning, og derefter tilsattes 2,5 g magnesiumoctadecanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml koncentreret farvesuspension (Opaspray® K-1-2109) og blandingen homogeniseredes. Tabletkernerne coatedes med den således opnåede blanding i et coatingsapparat.

15

Eksempel 5 - Injicerbar opløsning

1,8 g methyl-4-hydroxybenzoat og 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i ca. 0,5 liter kogende vand til injektion. Efter afkøling til ca. 50°C tilsattes under omrøring 4 g mælkesyre, 0,05 g propylenglycol og 4 g aktiv ingrediens. Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og tilsattes vand til injektion q.s. til et volumen på 1 liter, hvilket gav en opløsning af 4 mg aktiv ingrediens pr. ml. Opløsningen steriliseredes ved filtrering (U.S.P. XIII, side 811), og fyldtes på sterile beholdere.

25

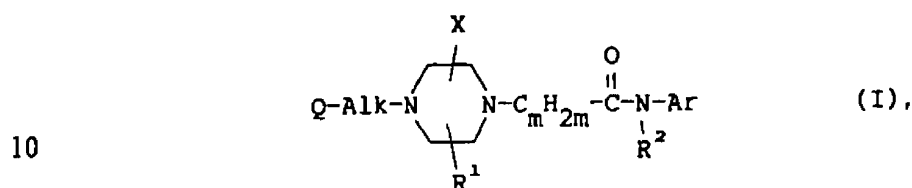
Eksempel 6 - Suppositorier

3 g aktiv ingrediens opløstes i en opløsning af 3 g 2,3-dihydroxybutandisyre i 25 ml polyethylenglycol 400. 12 g overfladeaktivt middel (SPAN®) og triglycerider (Witepsol® 555) q.s. ad 300 g smeltedes sammen. Sidstnævnte blanding blandedes grundigt med førstnævnte opløsning. Den således opnåede opløsning udhældtes i forme ved en temperatur på 37-38°C til dannelsen af 100 suppositorier hver især indeholdende 30 mg aktiv ingrediens.

30

PATENTKRAV

1. Anvendelse til fremstilling af et medikament til forbedring af
 5 søvn eller behandling af søvnforstyrrelser, af en forbindelse med
 formlen



en stereokemisk isomer form eller et farmaceutisk acceptabelt syreaddi-
 15 tionssalt deraf,

hvor

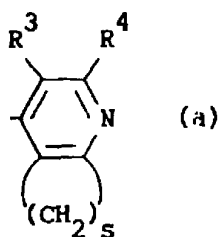
R^1 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,

X er C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, amino-
 carbonyl, mono- og di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, carboxyl, C_{1-6} -alkyl-
 20 oxycarbonyl, (aminocarbonyl)- C_{1-6} -alkyl, [mono- eller di(C_{1-6} -alkyl)-
 aminocarbonyl]- C_{1-6} -alkyl, carboxyl- C_{1-6} -alkyl, (C_{1-6} -alkyloxycarbonyl)-
 C_{1-6} -alkyl eller (hydroxy- C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl,

m er 1 eller 2,

R^2 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,

25 Ar er phenyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substituenten,
 som hver især er uafhængigt valgt blandt gruppen bestående af hydroxy,
 C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} alkyloxy, halogen, trifluormethyl, C_{1-6} -alkylcarbonyl,
 mono- og di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkyloxy-
 carbonyl, nitro, cyano, amino, aminomethyl, mono- og di(C_{1-6} -alkyl)-
 30 amino, (C_{1-6} -alkylcarbonyl)amino, (aminocarbonyl)amino eller phenyl-
 methoxy, pyridinyl, der eventuelt er substitueret med indtil 3 substi-
 tuenter uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyl, pyrazolyl,
 substitueret med indtil 3 substituenten uafhængigt valgt blandt C_{1-6} -
 alkyl, eller en gruppe med formlen



5

hvor

10 R^3 og R^4 hver især uafhængigt er valgt blandt gruppen bestående af halogen, C_{1-6} -alkyl, hydroxy og C_{1-6} -alkoxy, og s er 3, 4 eller 5,

Alk er et C_{1-6} -alkandylradikal eller C_{3-6} -alkendylradikal, omtalte C_{1-6} -alkandylradikal er eventuelt substitueret med en hydroxy- eller en C_{1-6} -alkylgruppe, og

15 Q er aryl, aryloxy, diarylmethoxy, 2,2-diarylethenyl, diarylmethyl-carbonyl, arylcarbonyl, mono- og diarylamino-carbonyl, diarylmethyl eller arylamino, hvor aminodelen i omtalte arylamino eventuelt er substitueret med en aryl-, en arylcarbonyl-, en C_{1-6} -alkylcarbonyl-, en arylsulfonyl- eller en C_{1-6} -alkylsulfonylgruppe,

20 hvor aryl er phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, thienyl eller pyridinyl, hvor omtalte substituerede phenyl besidder 1-2 substituent, som hver især er uafhængigt valgt blandt halogen eller C_{1-6} -alkyloxy.

25 2. Anvendelse ifølge krav 1 af en forbindelse med formel (I) som defineret i krav 1 og en passende farmaceutisk acceptabel bærer til fremstilling af et farmaceutisk præparat.

3. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 eller 2 af 30 en forbindelse med formlen I, hvor R^1 og R^2 begge er hydrogen, m er 1, og X er C_{1-6} -alkyl, hydroxy C_{1-6} -alkyl, aminocarbonyl eller mono- og di- $(C_{1-6}$ -alkyl)aminocarbonyl.

4. Anvendelse ifølge krav 3, hvor Q er diarylmethoxy, 2,2-diaryl- 35 ethenyl, diarylamino-carbonyl, diarylmethyl eller aryl-amino, idet aminodelen i arylamino er substitueret med en aryl- eller arylcarbonylradikal, og omtalte aryl er phenyl eller substitueret phenyl.

5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor Q-Alk er 5,5-di(halogenphenyl)-pentenyl eller 5,5-di(halophenyl)pentyl.

- 5 6. Anvendelse ifølge kravene 1 eller 2, hvor forbindelsen med formel (I) er 2-(aminocarbonyl)-N-(4-amino-2,6-dihalogenphenyl)-4-[5,5-bis(4-fluorphenyl)pentyl]-1-piperazinacetamid.