

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 167615 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4317/84 (51) Int.Cl.5 C 07 D 239/62
(22) Indleveringsdag: 11 sep 1984
(41) Alm. tilgængelig: 15 mar 1985
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 29 nov 1993
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 14 sep 1983 IL 69722

(73) Patenthaver: *TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.; 14 Hakitor Street; Mifratz Haifa, IL, *Taro Vit Industries Ltd.; 14, Hakitor Street; 26110 Haifa Bay, IL
(72) Opfinder: Barrie *Levitt; IL, Morris *Stolar; IL

(74) Fuldmægtig: Larsen & Birkeholm A/S Skandinavisk Patentbureau

(54) Barbitursyrederivater og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne

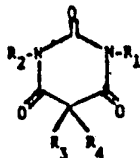
(56) Fremdragne publikationer

US patent nr. 3919427, 3948896, 4046894
Andre publikationer: J. Med. Chem. 1971, vol. 14, nr. 3, side 187-189
J.A.C.S., juli 1935, side 1303-1304

(57) Sammendrag:

4317-84

Oxopyrimidinderivater med den almene formel I



hvor R₁ og R₂ kan have samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller lavere alkyl, der eventuelt er substitueret med lavere alkoxy, og R₃ og R₄ kan have samme eller forskellig betydning og hver betegner phenyl, der eventuelt er substitueret med lavere alkyl eller halogen, har anti-konvulsive, angstdæmpende og muskelrelaxerende egenskaber uden væsentlige søvndyssende eller sedative bivirkninger, som er sædvanlige for barbitursyrederivater.

DK 167615 B1

1 BARBITURSYREDERIVATER OG FARMACEUTISKE PRÆPARATER
INDEHOLDENDE SÅDANNE.

5 Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
barbitursyre-derivater og farmaceutiske præparater,
som indeholder dem. Forbindelserne ifølge opfindelsen
er aktive ved behandling af pattedyr for spændings-
10 og stresstilstande samt nervøse funktionsfejl, såsom
konvulsioner, anfald, muskelstivhed, nervøse spændin-
ger og angst.

Barbitursyre og dens derivater har siden århundrede-
skiftet været kendt som havende farmakologiske egen-
15 skaber, og nogle af dem tjener som aktive bestanddele
i vidt anvendte medikamenter. Barbitursyre-derivater
er kendt for hovedsagelig at virke som sedativa,
hypnotika og anæstetika. Visse derivater har også
anti-konvulsiv virkning og anvendes derfor ved be-
20 handling af epilepsi. Således anvendes farmaceutiske
præparater, som indeholder 5-ethyl-5-phenylbarbitur-
syre (phenobarbital) for tiden mest i medikamenter,
der anvendes til behandling af epilepsi. Imidlertid
har phenobarbital som andre barbitursyre-derivater
25 sedativ og søvndyssende virkning, hvilket er en
ulempe ved behandlingen af epilepsi. Der er derfor
udført store anstrengelser i eftersøgningen efter
forbindelser, som har anti-konvulsive egenskaber,
samtidig med at de er fri for sedativ og søvndyssende
30 virkning.

Fra USA-patentskrift nr. 4.046.894 kendes phenobarbi-
taler, dvs. 5-ethyl-5-phenylbarbitursyrer, der er
substitueret på begge nitrogenatomer med alkoxy-

1 ethylgrupper. Forbindelserne har anti-konvulsive
egenskaber og er også fri for søvndyssende virkning.
Som det er belyst i den ovennævnte beskrivelse,
giver forbindelserne imidlertid først beskyttelse
5 efter 2 timer, men beskyttelsen fortsætter på omtrent
samme niveau i mere end 8 timer, afhængigt af substi-
tuenterne på nitrogenatomerne.

Andre kendte derivater af barbitursyre er 5,5-diphe-
10 nylbarbitursyre, som blev beskrevet af S.M. McElvain
i J. Am. Chem. Soc. 57, 1303 (1935). Forbindelsen
viste sig kun at være effektiv i særdeles store
doser, og derfor blev der ikke foreslået nogen farma-
kologisk anvendelse. Raines et al. beskrev i Epilep-
15 sia 20, 105 (1979), at 5,5-diphenylbarbitursyre
har anti-konvulsiv virkning på gnavere, men med
den ulempe, der består i en relativ kortvarig aktivi-
tet.

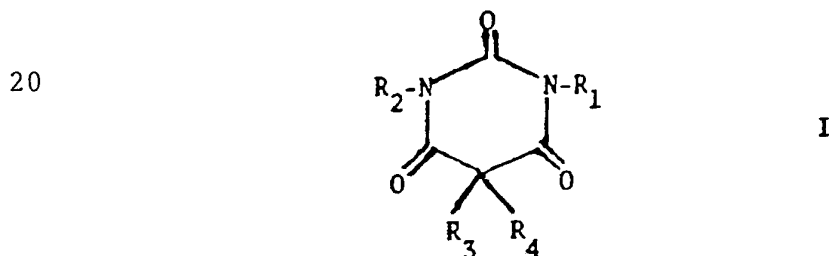
20 Forlænget aktivitet er generelt en værdifuld egenskab
ved medikamenter og især for anti-konvulsive medika-
menter. Foruden at tillade mindre hyppig indgivelse
forbedrer det også patienternes accept af præparatet.
Endvidere er de serum- og vævsniveauer, som er afgø-
25 rende for opretholdelse af terapeutisk effektivitet,
mere stabile med en langtidsvirkende forbindelse.
Endelig reducerer stabile serumniveauer hyppigheden
af gennembrudskramper og andre mulige uheldige virk-
ninger.

30 Det er derfor formålet med den foreliggende opfindel-
se at tilvejebringe hidtil ukendte barbitursyre-
derivater der har langvarig anti-konvulsiv virkning
og/eller muskelrelaxerende virkning og/eller beroli-

1 gende aktivitet og samtidig er fri for væsentlig
 søvndyssende og sedativ virkning, og at tilvejebringe
 et farmaceutisk præparat, der som aktiv bestanddel
 indeholder de hidtil ukendte forbindelser ifølge
 5 den foreliggende opfindelse.

De fra det ovennævnte U.S.A.-patentskrift nr.
 4.046.894 kendte forbindelser har en dødelighed
 (LD₅₀ oral) på 470 mg/kg, medens de her omhandlede
 10 forbindelser ikke dræber nogen af forsøgsdyrene
 ved en dosis på 500 mg/kg. Forbindelserne ifølge
 opfindelsen kan derfor indgives i større doser,
 således at der kan opnåes en forlænget virkning
 uden toksiske bivirkninger.

15 Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes
 hidtil ukendte barbitursyrederivater med den almene
 formel I



25 hvor R₁ og R₂ kan have samme eller forskellig betydning
 og hver betegner hydrogen eller methyl, der
 eventuelt er substitueret med C₁-C₅-alkoxy, og R₃
 og R₄ kan have samme eller forskellig betydning
 og hver betegner phenyl, der eventuelt er substitu-
 30 eret med C₁-C₃-alkyl eller halogen, forudsat at
 når R₁ og R₂ begge betegner hydrogen, betegner R₃
 og R₄ hver substitueret phenyl, samt syreadditions-
 salte af sådanne forbindelser.

- 1 Når R_3 og R_4 begge betegner usubstitueret phenyl, betegner R_1 og R_2 fortrinsvis methoxymethyl eller methyl.
- 5 De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen fremstilles ved fremgangsmåder, der ligner kendte metoder til fremstilling af kendte barbitursyrederivater.
- 10 Således kan de 5,5-di-(substitueret phenyl)-barbitursyrer ifølge opfindelsen fremstilles ved omsætning af alloxan med en substitueret benzen på lignende måde som ved fremstillingen af diphenylbarbitursyre som beskrevet af McElvain, loc. cit. Desuden omdannes
- 15 forbindelserne i deres fri syreform ved for fagmanden kendte fremgangsmåder til salte, såsom natrium- eller kaliumsalte.
- 20 En 1,3-bis(alkoxyalkyl)-5,5-di(eventuelt substitueret)phenylbarbitursyre ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at omsætte en 5,5-di(eventuelt substitueret)phenylbarbitursyre med et alkalimetallhydrid til dannelse af det tilsvarende barbituratsalt, som derefter omsættes med en halogenalkylalkyl-
- 25 ether ved en fremgangsmåde i lighed med den, der beskrives af Samour et al., J. Med. Chem. 14, 187 (1971).
- 30 En 1,3-bis(alkyl)-5,5-di(eventuelt substitueret) phenylbarbitursyre ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at oxidere 1,3-dialkylbarbitursyre til den tilsvarende 1,3-dialkylalloxan, som derefter omsættes med eventuelt substitueret benzen på en lignende måde som anført ovenfor for alloxan (McElvain, loc.

1 cit) til dannelse af det ønskede produkt.

Eksempler på halogenalkylethere, der er egnet til
anvendelse ved fremstillingen af 1,3-bis(alkoxyal-
5 kyl)derivaterne ifølge opfindelsen, er chlormethyl-
methylether, chlormethylethylether, chlormethylpro-
pylether, chlormethylbutylether og chlormethylpentyl-
ether.

10 Eksempler på substituerede benzener, der er egnet
til anvendelse ved fremstillingen af 5,5-di-(sub-
stitueret phenyl)-barbitursyrerne ifølge opfindelsen,
er toluen, ethylbenzen, propylbenzen, fluorbenzen,
chlorbenzen, brombenzen og iodbenzen.

15 Opfindelsen tilvejebringer også farmaceutiske præpa-
rater, der som aktiv bestanddel indeholder en forbin-
delse med den ovenfor angivne almene formel I sammen
med en farmaceutisk acceptabel bærer.

20 De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen kan
være i en hvilken som helst konventionel form såsom
opløsninger til injektion, præparater til oral indgi-
velse såsom sirup, tabletter, drageer eller kapsler
25 eller præparater til anal indgivelse såsom supposi-
torier.

De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er
effektive anti-konvulsive midler, angstdæmpende
30 og muskelrelakserende midler.

Størrelsen af den anti-konvulsive aktivitet for
forbindelserne ifølge opfindelsen belyses ved tests,
der undersøger beskyttelsen mod et maksimalt elektro-

1 chokkrampeanfald (MES) i rotter behandlet med forbindel-
delserne ifølge opfindelsen. MES-test anvendes nu
i vid udstrækning til vurdering af anti-konvulsive
egenskaber af kemiske forbindelser, i hovedsagen
5 på grund af den gode korrelation mellem forsøgsresultaterne og de kliniske iagttagelser af virkningen hos patienter, der lider af epilepsi. I MES-testene, der udføres for at vurdere de anti-konvulsive egenskaber for forbindelserne ifølge opfindelsen, anvendes
10 des cornealelektroder, idet strømmen er 150 mA, og der anvendes en 60 Hz 200 ms stimulation. Rotter testes på dagen før medikamentindgivelsen for at udelade eventuelle dyr, der undlader at give respons med en "complete tonic convulsion including tonic
15 hind-limb extension (THE)", som tjener som basis for vurdering af det anvendte aktive materiales effekt, fra undersøgelsen. Dyr, der beskyttes mod THE, betragtes som beskyttede i MES-testene.

20 De nedenstående resultater er fra MES-test udført med 1,3-bis(methoxymethyl)-5,5-diphenylbarbiturat:

1,3-bis(methoxymethyl)-5,5-diphenylbarbiturat opløses
i varm polyethylenglycol 400, og opløsningen indgives
25 i en dosis på 500 mg/kg ved mavesonde til 8 Sprague-Dawley hanrotter på 120 g. Disse dyr testes for maksimalt elektrochokkrampeanfald (MES) 6 og 23 timer efter indgivelsen. Alle dyrene påvises i forvejen at udvise fuldt maksimal reaktion på elektrisk
30 stimulering.

De opnåede resultater er sammenstillet nedenfor:

1	Dosis	Antal beskyttede/Antal injicerede og testet	
		Efter: 6 timer	23 timer
	500 mg/kg	*2/8	**7/7

5

* Et yderligere dyr blev beskyttet, men stimulusafgivelsen kan muligvis ikke have været fuldstændig.

10 ** Et dyr døde om natten, formodentlig på grund af maveperforation, og således var kun 7 dyr tilgængelige for undersøgelse.

15 Forbindelsen er således effektiv i rotter. Effekten, der kan detekteres efter 6 timer, er mest synlig ved 23 timer. Beskyttelsen mod maksimalt elektrochokkrampeanfald er fuldstændig, og derfor er det tænkeligt, at dosis var for stor, og at faktisk beskyttelse vil optræde ved langt mindre doser. Den langtrukne virkningsvarighed er en væsentlig fordel for anti-
20 epileptiske medikamenter.

Forbindelsens ikke-toxicitet testes ved gentagen indgivelse af en høj dosis til de samme dyr som følger:

25

1,3-bis(methoxymethyl)-5,5-diphenylbarbiturat suspenderet i varm polyethylenglycol 400 indgives i en dosis på 1500 mg/kg ved mavesonde til 6 Sprague Dawley hanrotter på 100 g. En dosis på 1500 mg/kg
30 indgives til samme rotter efter 24 timer og igen 48 timer efter første indgivelse. Dyrene undersøges i adskillige timer efter indgivelsen, igen før næste dosering og gennem yderligere 3 dage efter den sidste indgivelse. Der iagttages ingen toxisk

1 effekt i de 5 testdage. Alle dyr fortsætter med
 at opføre sig normalt, og der iagttages ingen påvirk-
 ning på bevægelse, flugtopførelse, fodring eller
 nogen anden iagttagelig virkning.

5

Nedenstående er resultater af MES-test udført med
 1,3-bis(methyl)-5,5-diphenylbarbiturat:

1,3-bis(methyl)-5,5-diphenylbarbiturat suspenderes
 10 i polyethylenglycol 400 i en mængde på 60 mg/ml
 og opløses ved opvarmning og omrøring; den vundne
 opløsning indgives ved hjælp af en mavesonde i en
 dosis på 500 mg/kg til 15 rotter af hvert køn. Rot-
 15 terne testes for MES 1, 4, 8 og 24 timer efter indgi-
 velsen, og de opnåede resultater er sammenstillet
 nedenfor:

Dosis: Antal beskyttede/Antal injicerede og testede

20 Efter: 1 time 4 timer 8 timer 24
 timer

500 mg/ml 0/5(0%) 1/5(20%) 1/5(20%) 8/15(53%)

25 Alle de testede dyr var årvågne under forsøget og
 opførte sig ikke medikamentpåvirket. De havde normalt
 flugtopførselsmønster, og der var ikke bevis på
 en neurologisk deficit. Der var heller ikke nogen
 ændring i deres foderindtagelse.

30

Således har 1,3-bis(methyl)-5,5-diphenylbarbiturat
 en særdelse lang virkningsvarighed med en lang la-
 tenstid forud for virkningens begyndelse. Den indgi-
 vede dosis var nær ved en ED₅₀-værdi ved 24 timers

1 testperioden. Det er derfor tænkeligt, at en større
dosis vil give en større beskyttelsesgrad mod elek-
trochokkrampeanfald. Det er også muligt, at en længe-
re testperiode ville have afsløret en større procent-
5 del af beskyttede dyr.

Nedenstående er resultaterne af MES-test udført
med 5,5-di(4-fluorphenyl)barbitursyre:

10 5,5-di(4-fluorphenyl)barbitursyre opløses i en alka-
lisk saltopløsning og indgives ved mavesonde i en
dosis på 250 mg/kg (volumen 1,0 ml per rotte) til
9 Sprague-Dawley hanrotter på 100 g. 4 timer efter
medikamentindgivelsen underkastes 5 dyr en test
15 for maksimalt elektrochokkrampeanfald. Til dette
tidspunkt var 3 af disse 5 rotter beskyttet mod
et maksimalt tonisk udstrækningsanfald. Ved 20 timer
efter indgivelsen af medikamentet testes alle dyrene.
Af de 4 ikke hidtil chokbehandlede var 3 beskyttede;
20 af de 5, der var blevet chokbehandlet 16 timer før,
var alle beskyttede. Således opnås ved en intra-
gastisk indgivelse af 20 mg/kg 60% beskyttelse ved
4 timer og cirka en 90% beskyttelse ved 20 timer.

25 De beroligende og muskelrelakserende egenskaber
for forbindelserne ifølge opfindelsen påvises ved
opførsel og motoriske virkninger, der observeres
hos mus behandlet med forbindelserne ifølge opfindel-
sen. Nedenstående er resultater af test udført med
30 5,5-di-(p-ethylphenyl)barbitursyre og 5,5-di-p-
tolylylbarbitursyre.

5,5-di-(p-ethylphenyl)barbitursyre i alkalisk saltop-
løsning indgives intraperitonealt til Swiss Webster-

1 mus. 6 mus modtog 250 mg/kg aktivt materiale, og
5 modtog 500 mg/kg. Inden for 30 minutter udviste
alle 5 mus, der havde modtaget den større dosis,
muskelhypotoni og lille motorisk aktivitet, syntes
5 beroliget og var fuldt i stand til undvigelsesopfø-
relse. De 6 mus, som modtog 250 mg/kg, udviste en
lignende beroligende effekt cirka 2 timer efter
medikamentindgivelsen. Der skete ingen dødsfald
efter de 4 timers observationsperiode.

10

En opløsning af 5,5-di-p-tolybarbitursyre gjort
alkalisk med natriumhydroxid indgives intraperitone-
alt til mus. 8 mus modtog en dosis på 200 mg/kg,
hvorefter de alle udviste lav muskelspænding og
15 syntes stille, idet de ikke udviste megen spontan
motorisk aktivitet. 3 mus modtog 300 mg/kg og udviste
moderat muskelslaphed 3 timer efter injektionen.

Opførselen og de motoriske virkninger, der observeres
20 ved de testede forbindelser, er lig med dem, der
observeres med centraltvirkende skeletmuskelrelakse-
rende og/eller beroligende medikamenter. Kombina-
tionen af den beroligende virkning uden svækning
af dyrets kapacitet til at reagere på dets omgivelser
25 er meget ønskelige i midler anvendt til behandling
af angst.

Søvndyssende aktivitet eller nedsættelse af central-
nervesystemets funktioner udvises ikke af forbindel-
30 serne ifølge opfindelsen.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksem-
pler:

1 Eksempel 1.

Fremstilling af 1,3-bis(methoxymethyl)-5,5-diphenylbarbiturat.

5 28,0g (0,1 mol) 5,5-diphenylbarbitursyre opløses i 250 ml dimethylformamid. Til den afkølede opløsning sættes 4,8g (0,2 mol) natriumhydrid, og blandingen omrøres i 30 minutter. 17,7 (0,22 mol) chlormethylmethylether sættes til blandingen i løbet af en
10 periode på 30 minutter. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time og hældes derefter ud i 120 ml isvand. Det faste bundfald frafiltreres, vaskes med vand og krystalliseres af ethanol, smeltepunkt 134-138 °C, totaludbytte 70%.

15 Protonmagnetiske resonansfrekvenser i deutereret chloroform udtrykt som kemisk forskydning (δ) i ppm mod lavere felt i forhold til tetramethylsilan (TMS):

20 7,2 ppm, multiplet, 10 aromatiske protoner,
5,3 ppm, singlet, 4 methylenprotoner,
3,3 ppm, singlet, 6 methylprotoner.

Eksempel 2

25 Fremstilling af 1,3-bis(methyl)-5,5-diphenylbarbiturat

I en 3-halset 500 cm³ kolbe udstyret med en tilbagesvaler, omrører med kviksølvslås og et termometer
30 i en brønd anbringes 18g 1,3-dimethylalloxanmonohydrat og 60g svovlsyre med en densitet på 1,84. Derefter tilsættes 75 cm³ benzen gennem tilbagesvaleren, og blandingen opvarmes i et oliebad under omrøring i 4 1/2 time ved 75-80 °C. Efter dette tidsrum

1 afkøles reaktionsblandingen, det meste af benzenfasen
fradekanteres, og den sirupagtige svovlsyrefase
hældes ud i 150 ml koldt vand. Det udfældede materia-
le frafiltreres og vaskes i et bægerglas med 100
5 ml vand og refiltreres. Efter tørring i vacuum chro-
matograferes dette materiale på siliciumdioxid til
tilvejebringelse af det rene produkt, smeltepunkt
206-207 °C, totaludbytte 60%.

10 Eksempel 3

Fremstilling af 5,5-di(p-tolyl)barbitursyre

I en 500 ml 3-halset kolbe udstyret med en tilbage-
svaler, en omrører med kviksølvslås og et termometer
i en brønd anbringes 16g alloxanmonohydrat og 60g
15 svovlsyre med en densitet på 1,84. Derefter tilsæt-
tes 75 ml toluen gennem tilbagesvaleren, og blandin-
gen opvarmes i et oliebad under omrøring i 4 1/2
time ved 75-80 °C. Efter dette tidsrum afkøles reak-
tionsblandingen, det meste af toluenfasen dekanter-
20 res fra og den sirupagtige svovlsyrefase hældes
ud i 150 ml koldt vand. Det udfældede materiale
fracfiltreres og vaskes i et bægerglas med 100 ml
vand og refiltreres. Efter tørring i et vacuum oplø-
ses dette materiale i 160 ml kogende iseddike, fil-
25 treres og lades krystallisere.

Efter filtrering, vask med vand og ether chromatogra-
feres det krystalliserede materiale på siliciumdioxid
til tilvejebringelse af det rene produkt, smeltepunkt
30 275-278 °C.

Protonmagnetiske resonansfrekvenser i DMSO udtrykt
som kemisk forskydning mod lavere felt fra TMS:

1 2,32 ppm, (s, 6 methylprotoner),
 7,15 ppm, (dd, 8 aromatiske protoner,
11,68 ppm, (bred s, 2NH-protoner).

5 Eksempel 4

Fremstilling af 5,5-di-(p-ethylphenyl)barbitursyre

Alloxanmonohydrat omsættes med ethylbenzen i nærvæ-
relse af svovlsyre ved en fremgangsmåde i lighed
10 med fremgangsmåden til fremstilling af 5,5-di(p-
toly1)barbitursyre som beskrevet ovenfor.

Eksempel 5

Fremstilling af 5,5-di(4-fluorphenyl)barbitursyre

15 I en 500 ml 3-halset kolbe udstyret med tilbagesva-
ler, en omrører og et termometer anbringes 16g (0,1
mol) alloxanmonohydrat og 60g svovlsyre (speci-
fik densitet 1,84). Derefter tilsættes 96g (1 mol)
fluorbenzen, og blandingen opvarmes i et oliebad
20 under omrøring i 4 1/2 time ved 85 °C. Efter dette
tidspunkt afkøles reaktionsblandingen, det meste
af fluorbenzenfasen fradekanteres, og den sirupagtige
svovlsyrefase hældes ud i 150 ml isvand. Det udfælde-
de materiale frafiltreres, vaskes i et bægerglas
25 med 100 ml vand og refiltreres. Efter tørring i
en vacuumexsikkator omkrystalliseres dette materiale
af iseddike, og der fås et produkt med smeltepunkt
315-318 °C. Pladechromatografi (TLC) på silicagel
giver et rent produkt, smeltepunkt 327-329 °C.

30

Protonmagnetiske resonansfrekvenser i deutereret
chloroform udtrykt som kemisk forskydning mod lavere
felt fra TMS:

14

1 7,3 ppm, (dd, 4 aromatiske protoner),
11,8 ppm, (bred s, 2NH-protoner).

5

10

15

20

25

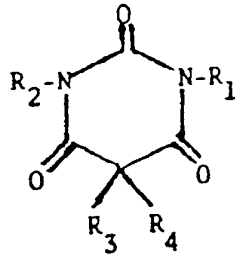
30

1

P A T E N T K R A V

1. Barbitursyrederivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel I

5



I

10

hvor R_1 og R_2 kan have samme eller forskellig betydning og hver betegner hydrogen eller methyl, der eventuelt er substitueret med C_1 - C_5 -alkoxy, og R_3 og R_4 kan have samme eller forskellig betydning og hver betegner phenyl, eventuelt substitueret med C_1 - C_3 -alkyl eller halogen, forudsat at når R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, betegner R_3 og R_4 hver substitueret phenyl, samt syreadditionssalte deraf.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge betegner methoxymethyl, og R_3 og R_4 begge betegner phenyl.

25

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge betegner methyl, og R_3 og R_4 begge betegner phenyl.

30

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, og R_3 og R_4 begge betegner tolyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_3 og R_4 begge betegner ethylphenyl.

- 1 6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, og R_3 og R_4 begge betegner fluorphenyl.
- 5 7. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse med den i krav 1 angivne almene formel I sammen med en farmaceutisk tolerabel bærer.
- 10 8. Anti-konvulsivt farmaceutisk præparat ifølge krav 7.
9. Angstdæmpende farmaceutisk præparat ifølge krav 7.
- 15 10. Muskelrelakserende farmaceutisk præparat ifølge krav 7.

20

25

30