

(19)



(10) **LT IP1725 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1725**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/275**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

A61K 31/715

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

A61K 47/40

A61K 47/48

A61P 9/00

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

C07C 317/00

C08B 37/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **8902235, 1989 06 20, SE**

PCT/SE90/00436, 1990 06 19, SE

5010842, 1991 12 19, SU

(71) Pareiškėjas:

AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE

(72) Išradėjas:

Bengt LINDSTEDT, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Nauji kompleksai su ciklodekstrinu ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

—

NAUJI CIKLODEKSTRINŲ TURINTYS KOMPLEKSAI

Išradimo sritis

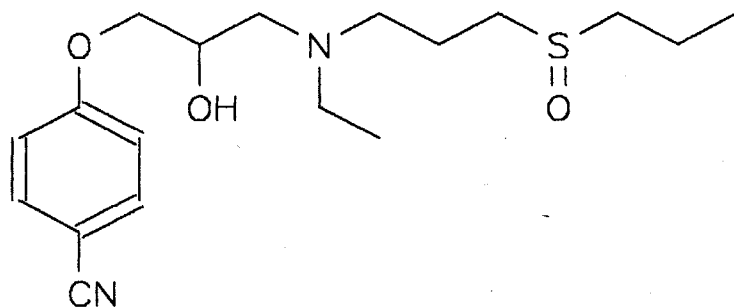
Išradimas susijęs su naujais ciklodekstrinų turinčiais kompleksais, jų gavimo būdu ir naudojimu.

Konkrečiai, šis išradimas susijęs su junginio 4- [3- [etil[3- (propil- sulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo, prisijungusio ciklodekstrinų kompleksais, jų gavimu ir naudojimu.

Išradimo esmė

Mūsų ankstesnė patentinė paraiška PCT/ SE88/ 00691, paduota 1988 m. gruodžio 20 d. ir skelbta po šios paraiškos padavimo datos, siejasi su grupe naujų junginių, naudingų įvairios etiologijos ūmių ir ilgai besitęsiančių širdies aritmijų gydymui.

Tarp įtrauktų į minimų paraiškoje junginių grupę yra junginys 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas, turintis sekančią formulę (I):



(I)

kuris gaunamas tiek stereoizomerinio mišinio, tiek skirtingų izomerų forma, pavyzdžiui:

4-[3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2 (R)- hidroksipropoksi]- benzonitrilas,
4- [3- [etil [3- (propilsulfinil) -propil] amino] -2 (S) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas.

Stereoizomerinis mišinys, kaip ir aukščiau minėtieji stereoizomerai gaunami oksiduojant atitinkamą 4-[3- [etil[3- (propiltio)- propil] amino]- 2- hidroksi] benzonitrilą su m-chloroperbenzoine rūgštimi arba analogiškai metodams, aprašytiems aukščiau minėtoje patentinėje paraiškoje arba *laukiančioje sprendimo paraiškoje užpildytoje tą pačią dieną, mūsų kodas H 1037.*

Išradimas

Buvo nustatyta, kad junginio pagal formulę I ir ciklodekstrinų kompleksai yra vertingi nauji produktai, turintys tą patį bazinį antiaritminį poveikį kaip ir formulės I junginys, bet esantys kietu pavidalu, tuo tarpu kai junginys, pagal formulę I yra aliejus.

Tuo būdu šis išradimas yra susijęs su junginio, pagal formulę I ir vieno ar daugiau ciklodekstrinų jungimosi kompleksu.

Pagal vieną išradimo įgyvendinimo variantą, į kompleksą įeinantis junginys pagal formulę I yra stereoizomerinio mišinio formoje.

Pagal vieną išradimo įgyvendinimo variantą, junginys pagal formulę I yra vieno iš stereoizomerų forma.

Papildomai prie aukščiau minėtų dviejų stereoizomerų, pridedami sekantys stereoizomerų pavyzdžiai:

4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzo-nitrilas,

4- [3- [etil [3- ((S^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzo-nitrilas,

4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]- benzo-nitrilas, ir

4- [3- [etil [3- ((S^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]- benzo-nitrilas.

Kitu išradimo jungiamojo komplekso aspektu, ciklodekstrinu gali būti nepakeistasis ciklodekstrinas, t.y. α -, β -, arba γ - ciklodekstrinas arba pakeistasis ciklodekstrinas, pvz. išrinktas iš grupės, apimančios metilciklodekstrinus, etilciklodekstrinus, hidroksietil ciklodekstrinus ir hidroksipropil ciklodekstrinus.

Metil arba etil ciklodekstrinų pavyzdžiais yra heptakis- (3- O- metil) - β - ciklodekstrinas arba heptakis- (2,6 -di- O- metil) - β - ciklodekstrinas

Atitinkamai, hidroksietil ir hidroksipropil ciklodekstrinų pavyzdžiais yra hidroksietil- β - ciklodekstrinas ir hidroksipropil- β -ciklodekstrinas.

Pageidautina, kad ciklodekstrinu būtų β -ciklodekstrinas ar γ - ciklodekstrinas.

Jungiamasis kompleksas gali būti sudarytas iš vieno atskiro ciklodekstrino arba mažiausiai dviejų, anksčiau minėtų, ciklodekstrinų mišinio.

Ciklodekstrino ar ciklodekstrinų mišinio molinis santykis su junginiu pagal formulę I, pagrinde turi būti nuo 10:1 iki 1:10 ribose, pageidautina aukštesnis ar lygus 1:1, pavyzdžiui, nuo 1:1 iki 5:1.

Šis išradimas taip pat susijęs su jungiamojo komplekso gavimo būdu. Šio proceso metu junginys pagal formulę I reaguoja su ciklodekstrinu ar ciklodekstrinų mišiniu.

Reakcija paprastai atliekama atitinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo.

Be to, išradimas siejasi su apsaugojimu nuo širdies aritmijų ar jų sumažinimu žinduoliams, įskaitant žmogų. Metodas apima jungiamojo komplekso, sudaryto iš junginio pagal formulę I ir vieno ar kelių ciklodekstrinų, efektyvaus kiekio, reikalingo gydymui, paskyrimą tiriamajam.

Be to, išradimas dar siejasi su komplekso, sudaryto iš junginio pagal formulę I ir vieno ar daugiau ciklodekstrinų, vartojimu kaip antiaritmiškai veikiančio vaisto.

Taip pat išradimas siejasi su komplekso, sudaryto iš junginio pagal formulę I ir vieno ar daugiau ciklodekstrinų naudojimu antiaritminio poveikio vaistų gamybai.

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai toliau nušviečia išradimą.

DARBINIAI PAVYZDŽIAI

1 Pavyzdys

β -ciklodekstrino ir 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrilo kompleksas.

Tirpalas Nr.1 paruoštas ištirpinus 7.53 g 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo ,1.54 g vyno rūgšties 5-uose gramuose dejonizuoto vandens. Tirpalas Nr.2 paruoštas ištirpinus 43.0 g β - ciklodekstrino 300-uose gramų dejonizuoto vandens, maišant prie 70⁰ C temperatūros. Tirpalas Nr.1 perpiltas į tirpalą Nr.2. Tirpalo pH pakeltas iki 8.3, pridėjus 5 lašus 1 M NaOH. Po to tirpalas buvo maišomas ledo vonelėje 60 minučių, susidariusios nuosėdos surinktos filtracijos būdu, išplautos 10-čia ml šalto vandens ir sausai užšaldytos. Galutinė išeiga buvo 40 g ir 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo turinys nustatytas spektrofotometriškai ($\lambda=248\text{nm}$) ir sudarė 14% svorio.

¹³C, esantis DMSO-d₆: 162.57, 134.42, 119.43, 115.85, 102.91, 102.19, 81.80, 73.81, 72.66, 72.29, 71.43, 71.33, 67.41, 60.20, 56.43, 56.35, 53.32, 52.90, 52.76, 49.36, 47.95, 20.42, 16.07, 13.41, 11.89.

2 Pavyzdys

γ - ciklodekstrino ir 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo kompleksas.

Tirpalas Nr.1 paruoštas, ištirpinus 0.75 g 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo, 0.153 g vyno rūgšties 2.5-iuose gramuose dejonizuoto vandens. Tirpalas Nr.2 paruoštas, ištirpinus 4.3 g γ - ciklodekstrino 30-yje gramų 25⁰ C temperatūros vandenyje. Tirpalas Nr.1 perpiltas į tirpalą Nr.2. Tirpalo pH buvo pakeltas iki 8.0 su 1M NaOH. Tirpalas buvo maišomas ledo vonelėje 60 minučių, susidariusios nuosėdos surinktos filtracijos būdu. Galutinė

išeiga buvo 4 g ir 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo turinys nustatytas spektrofotometriškai ir sudarė 15% svorio.

^{13}C , esantis DMSO- d_6 : 162.57, 134.42, 119.43, 115.84, 102.90, 101.94, 81.18, 73.16, 72.84, 72.43, 71.42, 67.43, 60.24, 56.41, 53.32, 52.90, 52.75, 49.32, 47.90, 20.38, 16.07, 13.41, 11.88.

3 Pavyzdys

4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas

2.45 g 4-[3- [etil[3- (propiltio)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo ir 1.4 g p-toluolsulfono rūgšties sumaišyti 50-yje ml etanolio. Mišinys atšaldytas iki -10°C ir mažomis porcijomis buvo pridėta 1.7 g m-chloroperbenzoinės rūgšties. Tirpalas maišytas 0.5 valandos -10°C temperatūroje ir vieną valandą kambario temperatūroje ir po to išgarintas. Nuosėdos ištirpintos dichlormetane ir praplautos trimis porcijomis natrio karbonato ir dviem porcijomis vandens ir po to džiovintos virš natrio sulfato, filtruotos ir išgarintos. Liekanos, 2.3 g geltono aliejaus išgrynintos chromatografijos kolonėle. Išeiga : 1.4 g pagrindinio junginio.

BMR: ^{13}C , esantis CDCl_3 : 11.21, 11.33, 13.11, 16.02, 20.30, 20.43, 47.41, 47.45, 49.69, 49.95, 52.18, 52.41, 54.29, 54.41, 56.06, 56.09, 66.08, 70.41, 70.49, 103.76, 115.09, 118.83, 133.62, 161.88 "mln.dalių".

4 Pavyzdys

4- [3- [etil [3- (- propilsulfinil) propil] amino] -2(R)-hidroksipropoksi]- benzonitrilas

4- [3- [etil [3- (- propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilo oksidacija su m-chlorperbenzoine rūgštimi atlikta taip, kaip aprašyta racematui 3 pavyzdyje . $[\alpha]_D^{20} - 18.6^0$ (C 1.0, CH₃OH).

BMR: ¹³C, esantis CDCl₃: 11.35, 11.47, 13.30, 16.24, 20.47, 20.62, 47.59, 47.63, 49.83, 50.12, 52.30, 52.57, 54.53, 54.66, 56.28, 56.31, 66.13, 70.52, 70.60, 104.08, 115.24, 119.02, 133.85, 162.0 "mln.dalių".

5 Pavyzdys

4- [3- [etil [3- (- propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas.

Pagrindinis junginys gautas analogiškai metodams, aprašytiems 3 ir 4 pavyzdžiuose . $[\alpha]_D^{20} + 18.0^0$ (C 1.0, CH₃OH).

BMR: ¹³C, esantis CDCl₃: 11.31, 11.43, 13.26, 16.18, 20.41, 20.57, 47.53, 47.58, 49.8, 50.08, 52.26, 52.53, 54.48, 54.61, 56.22, 56.24, 66.09, 70.48, 70.57, 104.0, 115.20, 118.97, 133.79, 161.96 "mln.dalių".

6 Pavyzdys

4- [3- [etil [3- ((S*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

a) Etil [3-(S*)- propilsulfinil] propilaminas

Karštas 27.2 g (0.1mol) (-)- 1,3,2-dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi-4- (2- metoksifenil)-2 -oksido ir 17.73 g (0.1 mol) raceminio etil (3- propilsulfinil)- propilamino tirpalas buvo aušinamas 750-iuose ml acetono ir 32.5 ml metanolio iki kambario temperatūros, ko pasėkoje gauta 23.9 g kristalinės medžiagos.

Eksperimentas pakartotas, esant 0.25 mol koncentracijai, tuomet išeiga sudarė 53.0 g kristalų. Sudėtinis rinkinys penkis kartus perkristalintas iš acetonmetanolio, galutinė išeiga sudarė 8.95 g druskos.

15.06 g (0.0392 mol) trioktilamino tirpalo maišyta dichlormetane su 19.6 ml 2M druskos rūgštimi. Fazėms išsiskyrus, organinis sluoksnis išplautas vandeniu. Organinė fazė, dabar susidedanti iš trioktilamonio chlorido maišyta 90 minučių su 8.8 g (0.0196 mol) anksčiau minėtos druskos tirpalu vandenyje. Fazėms išsiskyrus, organinis sluoksnis išplautos vandeniu. Sudėtinės vandens fazės išplautos dichlormetanu, po to su 10 M natrio hidrochloridu pasiekiamas pH 11.5. Keturis kartus atlikus ekstrahavimą dichlormetanu, gauta išeiga 2.3 g kairiosios amino bazės, sutartinai žymimos $S^* [\alpha]_D^{20} - 8.0^0$ ($c = 1, CH_3OH$).

^{13}C BMR (kaip druska turinti (-)- 1, 3, 2,- dioksifosforinan- 5.5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksidą); esanti $CDCl_3$: 10.80, 12.95, 15.81, 17.55, 19.49, 19.58, 20.41, 36.59, 36.61, 42.37, 45.50, 48.73, 53.67, 54.71, 76.79, 76.83, 77.34, 109.63, 119.69, 126.42, 126.50, 128.33, 128.93, 155.83.

b) (R) -4- (oksiranilmetoksi)- benzonitrilas

2.71 g (2S) -1- (4-cianofenoksi) -3- metansulfoniloksipropan- 2- ol tirpalas 40-yje ml 1.2 -dimetoksietano sumaišytas su 1.0 g natrio hidroksido milteliais ir paliktas kambario temperatūroje 22 valandoms. Pridėta 10 ml prisotinto natrio chlorido

tirpalo ir mišinys du kartus ekstrahuotas eteriu. Išplovus 5% natrio hidrokarbonatu, išdžiovinus virš magnio sulfato, nufiltravus ir išgarinus, gauta 1.76 g kristalinės medžiagos kurios lydymosi temperatūra 67.5° C,
 $[\alpha]_D^{20} - 14.7^{\circ}$ (c= 1, acetonas).

BMR: ^{13}C , esantis CDCl_3 : 44.40, 49.71, 69.02, 104.59, 115.34, 118.95, 133.98, 161.66 "mln. dalių".

c) 4- [3- [etil [3- ((S*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas

3 g etil [3- (S*)- propilsulfinil) propilamino ir 3.18 g (R)- 4- (oksiranilmetoksi) - benzonitrilo mišinys virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų 25-iuose ml izopropilo alkoholio. Išgarinus tirpiklį, nuosėdos ištirpintos 2-uose M druskos rūgšties, išplautos eteriu, tirpalo pH pakeltas iki 11.5 su 2 M natrio hidroksido ir ekstrahuota dichlormetanu. Išgarinus organinę fazę, gauta 6.11 g aliejaus, ^{13}C BMR, esantis CDCl_3 : 11.23, 13.17, 16.08, 20.46, 47.41, 49.98, 52.41, 54.46, 56.11, 66.05, 70.50, 103.80, 115.13, 118.92, 133.69, 161.92 "mln. dalių".

7 Pavyzdys

4- [3- [etil [3- ((R*) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas

a) Etil (3- (R*)- propilsulfinil) propilaminas

Suskaidžius raceminį etil (3- propilsulfinil) propilaminą su (+) -1, 3, 2- dioksi-fosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi-4- (2- metoksifenil)- 2-oksidą analogiškai kaip

6a pavyzdyje, gauta dešinioji amino bazė. Šis junginys, sutartinai pažymėtas R*, turi sekančius duomenis: $[\alpha]_D^{20} + 7.6^0$ (c= 1, CH₃OH).

¹³C BMR (kaip druska, turinti (+) -1, 3, 2,- dioksifosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksidą); esantis CDCl₃: 10.92, 13.07, 15.93, 17.66, 19.56, 19.70, 20.52, 36.72, 36.73, 42.48, 45.61, 48.85, 53.79, 54.82, 76.92, 76.96, 77.45, 77.49, 109.73, 119.81, 126.54, 126.62, 128.44, 129.06, 155.95.

b) (S) -4- (oksiranilmetoksi)- benzonitrilas

Iš 2.7 g (2R)-1-(4-cianofenoksi)-3- metansulfoniloksiopropan-2-olo analogiškai kaip 6 b pavyzdyje gauta 1.75 g kristalinės medžiagos; lydymosi taškas 68.0⁰ C; $[\alpha]_D^{20} + 14.5^0$ (c= 1, acetonas).

¹³C BMR esantis CDCl₃ :44.21, 49.58, 68.90, 104.25, 115.20, 118.86, 133.80, 161.53.

c) 4- [3- [etil [3- ((R*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(S)-hidroksipropoksi]- benzonitrilas

2.3 g etil [(R*)-3- propilsulfinil] propilamino ir 3.18 g (S) -4-(oksiranilmetoksi)- benzonitrilo mišinys 19-oje ml izopropilo alkoholio virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų, toliau apdirbtas analogiškai kaip 6 c pavyzdyje ir gauta išeiga 4.1 g aliejaus; $[\alpha]_D^{20} + 26.5^0$ (c= 1, CH₃OH).

¹³C BMR esantis CDCl₃ :11.16, 13.05, 15.96, 20.37, 47.38, 49.87, 52.37, 54.31, 56.05, 66.10, 70.47, 103.65, 115.06, 118.78, 133.55, 161.86.

8 Pavyzdys

4- [3- [etil [3- ((R*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas

2.3 g etil [3- (R*)- propilsulfinil) propilamino ir 2.5 g (R) -4-(oksraniometoksi)-benzonitrilo mišinys virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų 19-oje ml izopropilo alkoholio analogiškai kaip 6 c pavyzdyje. Atlikus tradicinę apdirbimo procedūrą, gauta 4.27 g aliejaus; $[\alpha]_D^{20} - 13.4^{\circ}$ (c= 1, CH₃OH).

¹³C BMR esantis CDCl₃: 11.58, 13.36, 16.29, 20.57, 47.70, 49.96, 52.41, 54.64, 56.36, 66.24, 70.63, 104.18, 115.33, 119.07, 133.91, 162.09.

9 Pavyzdys

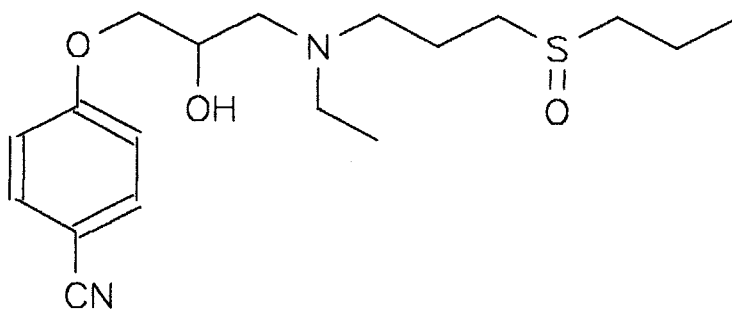
4- [3- [etil [3- ((S*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas

2.3 g etil (3- (S*)- propilsulfinil) propilamino ir 2.5 g (S) -4- (oksiraniometoksi) -benzonitrilo mišinys 19-oje ml izopropilo alkoholio virintas su atgaliniu šaldytuvu 24 valandas, analogiškai kaip 6 c pavyzdyje. Atlikus tradicinę apdirbimo procedūrą, gauta 3.65 g aliejaus; $[\alpha]_D^{20} + 11.1^{\circ}$ (c= 1, CH₃OH).

¹³C BMR esantis CDCl₃: 11.56, 13.33, 16.25, 20.54, 47.71, 49.92, 52.42, 54.53, 56.31, 66.33, 70.64, 104.03, 115.33, 119.06, 133.86, 162.11.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Jungiamasis kompleksas, turintis 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo junginį, pagal formulę I :



(I)

su vienu ar daugiau ciklodekstrinų, be to junginys pagal formulę I yra stereoizomerinio mišinio arba gryno stereoizomero forma.

2. Jungiamasis kompleksas, pagal p.1 *besiskiriantis* tuo, kad formulės I junginys yra racematas.

3. Jungiamasis kompleksas, pagal p.1 *besiskiriantis* tuo, kad formulės I junginys yra vieno iš sekančių izomerų pavidalu:

4-[3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2 (R)- hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

4- [3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2 (S) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

4- [3- [etil [3- (S^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]- benzo-
nitrilas ir

4- [3- [etil [3- ((S^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]- benzo-
nitrilas.

4. Komplexas, pagal bet kurį iš 1-3 punktų, *besiskiriantis* tuo, kad ciklodekstrinu yra α -, β -, arba γ - ciklodekstrinas.

5. Jungiamasis kompleksas, pagal bet kurį iš 1-3 p., *besiskiriantis* tuo, kad ciklodekstrinu yra pakeistasis ciklodekstrinas, iš grupės, kurios sudėtyje yra metil ciklodekstrinai, etil ciklodekstrinai, hidroksietil ciklodekstrinai ir hidroksipropil ciklodekstrinai.

6. Jungiamasis kompleksas, pagal bet kurį iš 1-3 p., *besiskiriantis* tuo, kad jis yra sudarytas iš mažiausiai dviejų ciklodekstrinų, išvardintų 4 ir 5 punktuose, mišinio.

7. Jungiamojo komplekso gavimo būdas, kaip apibrėžta bet kuriame punkte nuo 1 iki 6, apimantis susijungimo reakciją, kurioje junginys pagal formulę I, aprašytas 1 punkte, reaguoja su ciklodekstrinu ar ciklodekstrinų mišiniu.

8. Metodas, apsaugantis ar sumažinantis širdies aritmijas žinduoliams, įskaitant žmogų, įskaitant efektyvaus kiekio komplekso, turinčio junginį pagal formulę I, kaip pateikta 1 p., su vienu ar daugiau ciklodekstrinų paskyrimą tokio gydymo reikalingam tiriamajam.

9. Junginio pagal formulę I jungiamasis kompleksas kaip pateikta 1 punkte, su vienu

ar daugiau ciklodekstrinų, vartotinas kaip vaistas, konkrečiai kaip antiaritminis junginys.

10. Junginio pagal formulę I jungiamojo komplekso kaip pateikta 1 punkte, su vienu ar daugiau ciklodekstrinų, panaudojimas vaistų su antiaritminiu poveikiu gamybai.