

(19)



(10) **LT 3473 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3473**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 207/08**

(21) Paraiškos numeris: **IP801**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(60) SU duomenys: **SU 5010652, 1992 01 24**

(31,32,33) Prioritetas: **228/91, 1991 01 25, CH**

(72) Išradėjas:

Richard Raimund Scherschlicht, DE

Ulrich Widmer, CH

(73) Patento savininkas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

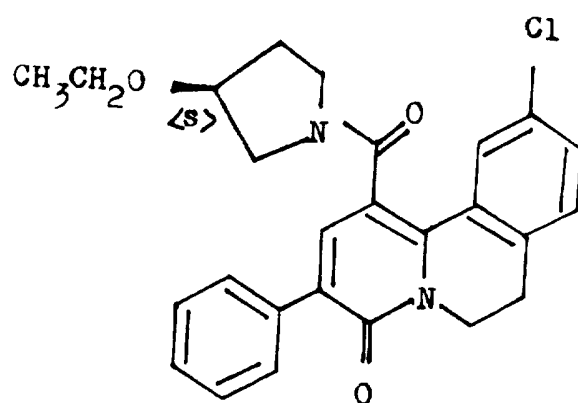
(54) Pavadinimas:

Triciklinis pirdono darinys

(57) Referatas:

Junginys (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-etoksipirolidinas, kurio formulė I

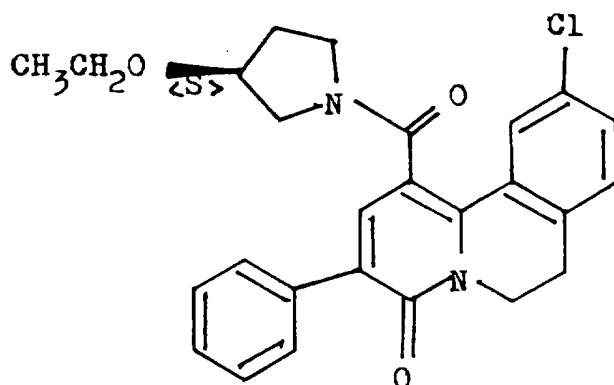
LT 3473 B



(1)

pasižymi vertingomis farmakologinėmis savybėmis ir gali būti naudojamas susirgimų gydymui arba profilaktikai. Šis junginys ypač pasižymi nesedatyviu hipnotiniu, t. y. migdomuoju poveikiu ir todėl gali būti naudojamas miego sutrikimams gydyti.

Šis išradimas yra skirtas junginiui (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-etoksipirrolidinui, kurio bendra formulė I



5

Junginys I pasižymi vertingomis farmakologinėmis savybėmis ir gali būti naudojamas susirgimų gydymui bei profilaktikai. Jis pasižymi nesedatyviniu hipnotiniu, t.y. migdomuoju veikimu, todėl jį galima naudoti miego sutrikimams gydyti.

10

Šio išradimo objektas yra tiek pats junginys I, tiek ir jo kaip terapinės priemonės, panaudojimas; šios medžiagos gavimo metodas; vaistiniai preparatai, į kurių sudėtį įeina ši medžiaga bei jų gavimas; šios medžiagos panaudojimas susirgimų gydymui arba profilaktikai bei preparatų, skirtų miego sutrikimams gydyti, gavimui.

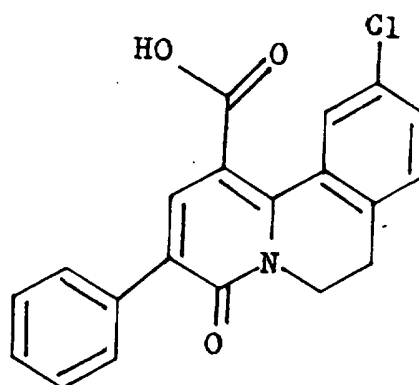
15

Junginio I formulę atitinkantis racematas, jo gavimo metodas ir jo prieštraukulinės savybės aprašytos Europos patente Nr.183994. Ten taip pat nurodyta, kad šis junginys pasižymi miorelaksacinėmis, sedatyvinėmis-hipnotinėmis ir anksiolitinėmis savybėmis.

20

25

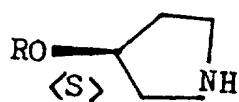
Junginį I galima gauti karboksirūgštį, kurios formulė



II

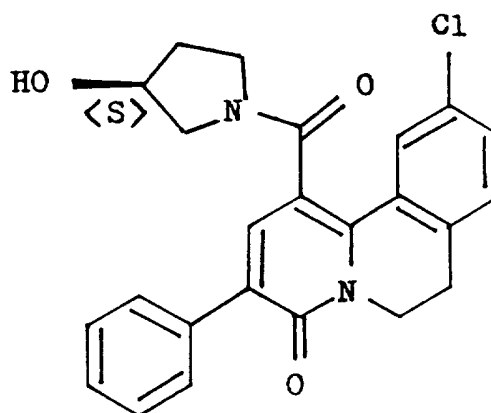
arba šios rūgšties reaktingą darinį veikiant aminu,
kurio formulė

5



III

kurioje R - vandenilis arba etilas, paverčiant rūgštį I,
10 tokiu būdu, atitinkamu aminu ir, jeigu R - vandenilis,
gautas junginys, kurio formulė



IV

toliau alkilinas etilo liekaną duodančia priemone.

Laisvos karboksirūgšties II reakcijoje su aminu III dažniausiai yra vykdoma esant kondensuojančiam agentui, tokiam kaip o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio heksafluorofosfatas arba N-metil-2-chlorpiridinio jodidas, inertiniame organiniame tirpilyje, esant bazei. Tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzenas, toluenas ir ksilenas bei N,N-dimetilformamidas. Tinkamos bazės yra, pavyzdžiui, tretiniai aminai, tokie kaip trietilaminas, 4-metil-morfolinas ir pan. Tinkamiausias karboksirūgšties darinys, tiesiogiai dalyvaujantis reakcijoje su aminu III, esant bazei, yra karboksirūgšties chloranhidridas. Tinkamos bazės šiuo atveju yra anksčiau paminėti tretiniai aminai. Tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzenas, toluenas ir ksilenas bei eteriai, tokie kaip dioksanas. Abiem atvejais reakcija dažniausiai yra vykdoma temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

Jeigu amine, kurio formulė III, R yra vandenilis, tai pirmiausia yra gaunamas junginys IV, kuris po to etilinas iki junginio I. Alkilinimo reakciją geriausia yra atlikti inertiniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, N,N-dimetilformamide ir pan., be to, baze geriausia naudoti stiprią bazę, pavyzdžiui, šarminių metalų hidridus arba hidroksidus, tokius kaip natrio hidridas, kalio hidroksidas ir natrio hidroksidas. Alkilinimo reakciją geriausia vykdyti temperatūrų intervale nuo 0°C iki kambario temperatūros. Alkilinimo priemone dažniausiai naudoja etilhalogenidus, tokius kaip etilo jodidą arba etilo bromidą, o taip pat ir dietilsulfatą.

Junginys IV yra naujas junginys ir yra šio išradimo objektas.

5 Pradine medžiaga naudojamas junginys, kurio bendra formulė III, kurioje R - vandenilis, yra žinomas junginys (žr. Europos patentą Nr.304087, 11 psl.).

10 Pradine medžiaga naudojama junginį III, kur R - etilas, galima gauti, pavyzdžiui, alkilinant (S)-1-benzil-3-pirolidinolą etilo halogenidu, tokiu kaip etilo bromidas ar etilo jodidas, esant bazei, ir po to atskeliant benzilo grupę katalizinės hidrogenolizės proceso metu. (S)-1-benzil-3-pirolidinolas - taip pat žinomas junginys /žr. J. Med. Chem. 29, 2504 - 2511
15 (1986 m.) ir Synth. Comm. 15, 587 - 598 (1985 m.)/.

Iki šiol naudojami migdomieji preparatai, pavyzdžiui, barbituratai ir benzodiazepinai yra sedatyviniai-migdomieji preparatai. Šie preparatai pasižymi ne tik hipnotiniu, t.y. migdančiu, bet ir raminančiu veikimu. Jų vartojimas sukelia bendrą, nespecifinį budrumo sumažėjimą, o tai pasireiškia, pavyzdžiui, tuo, kad žmogaus sugebėjimas suvokti ir atsiminti, jo sugebėjimas reaguoti bei jo jutimo organų ir raumenų darbingumas yra
20 labai apriboti netgi budrumo būsenoje. Tam tikrais atvejais, laiko intervale tarp vaistų vartojimo ir užmigimo, o taip pat ir tuo atveju, kai miegas nutraukiamas, esant maksimaliam vaistų veikimui, gali susidaryti labai pavojinga situacija. Tuo tarpu nese-
25 datyviniai migdomieji preparatai yra tokios medžiagos, kurios sukelia ir palaiko miegą, neapribodamos arba tik nežymiai apribodamos centrinės nervų sistemos funkcijas, žmogui esant budrumo būsenoje.

35 Nelauktai buvo nustatyta, kad junginys I pasižymi hipnotiniu, bet ne sedatyviniu veikimu ir todėl neturi sedatyviniams-hipnotiniams preparatams būdingų trūkumų.

Miegą sukelianti junginio I poveikį galima pademonstruoti žemiau aprašytu eksperimentu su triušiais. Gilios narkozės būsenoje triušiams įstatomi elektrodai į tas smegenų sritis, kurių sustiprinti elektriniai signalai (pagal elektroencefalogramą, EEG) leidžia atskirti budrumo (W), lėto miego (NREM) ir aktyvaus miego (REM) fazes. Aktyvaus miego fazė (REM-fazė) - tai fazė, kuri susijusi su sapnais. Pavadinimas "REM" kilęs iš anglų kalbos Rapid Eye Movements, kas išvertus reiškia "greitas akių judėjimas". Elektrodai sujungiami su kištuku, kuris pritvirtintas prie gyvulio kaukolės taip, kad eksperimento metu elektrodai kabelio pagalba gali būti sujungti su stiprintuvais ir užrašymo įrenginiu. Užgijus žaizdai, triušiai dviem dienom uždaromi į garso nepraleidžiančius boksus. Šių dviejų dienų laikotarpyje nuo 9 iki 15 valandos registruojamos elektroencefalogramos /(žr. Scherschlicht ir Marias žurnale Brit. J. Clin. Pharmacol. 16, 298 -358 (1983 m.)). Pirmą dieną triušiams peroraliniu būdu (p.o.) įvedamas indiferentinis kontrolinis skystis, o kitą dieną - 0,1, 0,3, 1 arba 10 mg/kg p.o. junginio I. Kiekvienai dozei naudojami keturi gyvūnai. Turint galvoje tai, kad triušiai, skirtingai nuo žmogaus, miega su pertraukomis, lėto ir aktyvaus miego fazės sudedamos ir išreiškiamos procentais nuo 60 min. kiekvienai miego valandai. Gauti rezultatai pateikti lentelėje.

Rezultatai rodo, kad junginys I naudotose dozėse padidina lėto miego NREM laiką iki 70-75% nuo pirmos valandos užrašytų miego periodų. Po to NREM fazių trukmė mažėja nevienodai. Juo didesnė naudojamo junginio dozė, tuo ilgiau jis veikia. Iš kitos pusės, kontrolinių dienų laikotarpyje gyvūnai apie 50% kiekvienos valandos yra lėto miego NREM fazėje. Mažiausia reikšmė stebima pirmą užrašytų miego fazių valandą. REM fazėms junginys I jokios įtakos neturi.

LENTELE

NREM fazės	0,1 mg/kg p.o.		0,3 mg/kg p.o.		1 mg/kg p.o.		10 mg/kg p.o.	
	K	T	K	T	K	T	K	T
1-ma val.	40,8	75,9*	39,0	70,3*	43,8	73,9*	46,6	72,8*
2-ra val.	51,2	63,0	40,7	69,8*	46,7	66,0*	47,0	70,8*
3-čia val.	49,5	55,3	43,9	53,3	54,5	64,1*	47,7	72,5*
4-ta val.	45,0	60,1	55,9	65,4	49,7	59,3	48,2	68,3*
5-ta val.	64,1	52,5	44,7	44,5	57,4	67,6	48,1	61,6*
6-ta val.	46,4	56,2	41,5	62,0	60,4	66,4	46,1	69,5*

Reikšmės nurodytos % nuo kiekvienos valandos (vidutinė reikšmė iš 4 bandymų kiekvienai dozei).

5

* Reikšmingas skirtumas tarp tiriamos medžiagos ir kontrolės ($p < 0,05$).

K - kontrolė; T - tiriamą medžiagą; NREM - lėto miego fazė.

10

Junginys I raminančiu poveikiu nepasižymi, ką patvirtina, pavyzdžiui, eksperimentas Horizontal Wire Test (HWT). Šiame eksperimente pelės ir žiurkės pakeliamos už uodegų aukštyn taip, kad priekinėmis letenomis jos galėtų pačiupti horizontaliai ištemptą vielą. Paleidus tokioje padėtyje normalius gyvūnus, jie iš karto pasikelia į viršų ir pačiumpa vielą taip pat ir užpakalinėmis letenomis. Priklausomai nuo sedatacijos laipsnio, raminantys preparatai veikia taip, kad gyvūnai kabo ant vielos nejudėdami arba nukrenta nuo jos žemyn. Esant dozėms iki 300 mg/kg p.o., raminantis junginio I efektas nepasireiškia nei pelėms, nei žiurkėms.

15

20

Bandomieji gyvūnai, kuriems buvo įvestas šis preparatas, elgėsi taip pat kaip ir kontroliniai gyvūnai, kuriems preparatas įvestas nebuvo.

- 5 Junginį, kurio formulė I, galima naudoti kaip vaistą, pavyzdžiui, farmacinių preparatų pavidalu. Vaistai naudojami oraliu būdu tablečių, lakinių tablečių, draže, pavyzdžiui, kapsulių iš kieto ar minkšto želatino, tirpalų, emulsijų ir suspensijų pavidalu arba rektaliniu būdu, pavyzdžiui, supozitorių pavidalu, arba parenteraliniu būdu, pavyzdžiui, tirpalų injekcijoms pavidalu.

- Tam, kad gauti farmacinius preparatus, siūloma produktą galima sumaišyti su farmaciškai inertiniais neorganiniais arba organiniais nešikliais. Nešikliai, tinkami tablečių, lakinių tablečių, draže ir kapsulių iš kieto želatino gavimui yra, pavyzdžiui, laktozė, kukurūzų krakmolai arba jo dariniai, talkas, stearino rūgštis arba jos druskos. Nešikliai, tinkami kapsulėms iš minkšto želatino yra, pavyzdžiui, augaliniai aliejai, vašakai, riebalai, pusiau kieti ir skysti polioliai ir pan. Kapsulių iš minkšto želatino paruošimui, priklausomai nuo aktyvios medžiagos konsistencijos nešikliai iš viso nereikalingi. Tirpalų ir sirupų gavimui nešikliai gali būti, pavyzdžiui, vanduo, polioliai, sacharozė, invertuotas cukrus, gliukozė ir pan. Tirpalų, skirtų injekcijoms, gavimui tinka, pavyzdžiui, vanduo, alkoholiai, polioliai, glicerinas, augaliniai aliejai ir pan., supozitorių gavimui - pavyzdžiui, natūralūs arba hidrinti aliejai, vašakai, riebalai, pusiau skysti ir skysti polioliai.

- Be to, į farmacinių preparatų sudėtį gali įeiti ir konservantai, pagerinantys preparatų tirpimą agentai, stabilizatoriai, drėkintojai, emulgatoriai, saldžios medžiagos, dažai, aromatinės medžiagos, osmozinį slėgį keičiančios druskos, buferiai, dengiančios medžiagos

- arba antioksidantai. Į jų sudėtį gali įeiti ir kitos vertingos terapiniu požiūriu medžiagos. Be to, šio išradimo objektu yra vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra siūlomas produktas bei terapiniu požiūriu inertinis nešiklis, o taip pat ir tokio tipo vaistinių preparatų gavimo metodas, besiskiriantis tuo, kad siūlomas produktas ir, esant reikalui, kitos terapiškai aktyvios medžiagos yra perdirbamos į galeninį preparatą.
- 10 Kaip jau buvo minėta, siūlomą produktą galima naudoti susirgimų gydymui ir profilaktikai, tame tarpe ir miego sutrikimams gydyti, o taip pat ir vaistinių preparatų, pasižyminčių nesedatyvinėmis, hipnotinėmis savybėmis, gavimui. Šių preparatų dozavimą galima keisti plačiose
- 15 ribose. Žinoma, bet kuriuo atveju dozė turi būti pritaikyta individualiems paciento poreikiams. Naudojant oraliniu būdu, efektyvi dozė yra maždaug 0,1-100 mg, pavyzdžiui, apie 0,5-20 mg.
- 20 Žemiau pateikti pavyzdžiai plačiau iliustruoja siūlomą išradimą. Jie jokia būdu neapriboja išradimo apimties. Visos temperatūros nurodytos Celsijaus laipsniais.

1 Pavyzdys

- 25 a) Argono atmosferoje ištirpina 70,36 g 10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-karboksirūgšties 1600 ml N,N-dimetilformamido. Po to iš eilės pridedama 45 ml 4-metilmorfolino, 27,2 g (S)-3-oksi-pirolidino hidrochlorido ir 83,4 g O-benzotriazol-1-il-
- 30 N,N,N',N'-tetrametiluronio heksafluorfosfato. Mišinį maišo 18 valandų kambario temperatūroje, po to, gautą geltoną tirpalą supila į 6000 ml vandens ir iš lėto prideda 2500 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Gautą produktą nusiurbia ir praplauna 1000 ml vandens.
- 35 Išdžiovinus produktą vakuume 70°C temperatūroje, gauna 83,3 g nevalyto produkto. Kelis kartus perkristalinius

iš izopropanolio (120-kartinis perteklius) ir išgryninus surinktus kristalinimo tirpalus chromatografiškai (100 g silikagelio; metileno chloridas ir dietilo eteris 9:1, po to metileno chloridas ir acetonas 9:1), gauna 74,2 g (88%) (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-oksipirolidino, lyd.t. 257-259°.

b) 64,3 g (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-oksipirolidino, lengvai šildant (iki 44°) ištirpinama 900 ml N,N-dimetilformamido. Gautą tirpalą atšaldo iki 13°, po to prideda 31 ml etilo jodido ir atšaldo iki 3-5°. Pridėjus 17,1 g miltelių pavidalo kalio hidroksido, gautą tirpalą maišo 5 valandas 0° temperatūroje. Po to, reakcijos mišinį išpila į 8000 ml vandens ir parūgština 50 ml 25% druskos rūgštimi. Gautą suspensiją maišo per naktį kambario temperatūroje. Gautus kristalus nušiučia, praplauna vandeniu ir džiovina vakuume 80°C temperatūroje. Gautą produktą grynina chromatografiškai (3000 g silikagelio; metileno chloridas ir dietilo eteris 9:1, 4:1, 3:1), gauna 58,5 g nevalyto produkto ir 4,4 g mišinio, kurį kristalina iš izopropanolio. Gauna 3,75 g nelabai švaraus produkto, kurį kartu su aukščiau gautu nevalytu produktu kristalina iš izopropanolio. Gauna 54,7 g (80%) (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/-chinolizin-1-il)karbonil/-3-etoksipirolidino, lyd.t. 144-147°.

2 Pavyzdys

30

a) 5 g natrio hidrido (60%) suspenduoja 100 ml sauso tetrahidrofurano. Po to 0° temperatūroje lėtai sulašinama 10 ml (S)-1-benzil-3-pirolidinolo. Sulašinus, mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol nu-
35 stoja skirtis vandenilis. Mišinį atšaldo iki 0°, po to lėtai sulašinama 9,75 ml etilo jodido. Mišinį šildo iki

kambario temperatūros ir maišo per naktį. Tam, kad pašalinti natrio hidrido perteklių, šaldant ledu su-
lašinama 50 ml metanolio. Reakcijos mišinį koncentruoja
vakuume, o gautą alyvą ištirpina 200 ml metileno
5 chlorido ir du kartus supurto su sočiu valgomosios
druskos tirpalu (kiekvieną kartą po 100 ml). Organinę
fazę džiovina natrio sulfatu ir koncentruoja vakuume.
Gauna 14 g geltonos alyvos. Nevalytas produktas gry-
ninamas chromatografiškai (140 g silikagelio; heksanas
10 ir etilo acetatas 2:1). Gauna 9,3 g (75%) gelsvos
alyvos - (S)-1-benzil-3-etoksipirolidino.

b) 10 g (S)-1-benzil-3-etoksipirolidino ištirpina 100
ml metanolio. Į gautą tirpalą prideda 1 g 10% paladžio
15 ant anglies ir po to maišo vandenilio atmosferoje.
Vandenilio absorbcija tęsiasi 4 valandas. Katalizatorių
nufiltruoja per Dicalite pagalvėlę, o liekaną kon-
centruoja vakuume. Gauna 5,3 g geltonos alyvos - (S)-3-
etoksipirolidino.

20 c) 7,04 g 10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-ben-
zo/a/-chinolizin-1-karboninės rūgšties suspenduoja ar-
gono atmosferoje 100 ml etilo acetato ir į suspensiją
prideda 2,1 ml oksalilo chlorido. Po to pridedama
25 0,2 ml N,N-dimetilformamido, be to, nuolat stebi dujų
išsiskyrimą. Mišinį maišo 30 min. kambario tem-
peratūroje, po to dar kartą prideda 0,2 ml oksalilo
chlorido ir 0,1 ml N,N-dimetilformamido, po to mišinį
toliau maišo 30 min. kambario temperatūroje. Atšaldžius
30 reakcijos mišinį ledo vonia iki 0-5°, iškrenta
kristalai. Prideda 13,3 ml trietilamino, o po to
sulašina 2,53 g (S)-3-etoksipirolidino, ištirpinto
25 ml etilo acetato. Mišinį maišo 30 min. maždaug 0°
temperatūroje. Reakcijos mišinį plauna du kartus
35 vandeniu (po 50 ml), o surinktas vandenines fazes vieną
kartą ekstrahuoja 20 ml etilo acetato. Sujungtas
organines fazes džiovina natrio sulfatu, filtruoja ir

koncentruoja, gauna 9,0 nevalyto produkto. Nevalytą produktą ištirpina 50 ml metileno chlorido ir filtruoja per silikagelo sluoksnį (45 g silikagelio; metileno chloridas ir acetonas 9:1), gauna 8,6 g geltonų kristalų. Juos tirpina 100 ml tret.-butil-metilo eterioje ir virina 1 valandą. Po to mišinį atšaldo iki kambario temperatūros ir nusiurbia kristalus (6,95 g). 5,5 g gauto tokiu būdu ir nevalyto produkto perkristalina iš 55 ml etilo acetato, šaldant mišinį ledo vonioje. Išdžiovinus 80° temperatūroje, esant 0,05 mm slėgiui (18 val.), gauna 4,2 g (S)-1-/(10-chlor-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-etoksipirolidino, lyd.t. 134-136°.

A Pavyzdys

15

Junginį, kurio formulė I, žinomu būdu galima panaudoti kaip aktyvią medžiagą farmacinių preparatų, kurių sudėtis pateikta žemiau, gavimui:

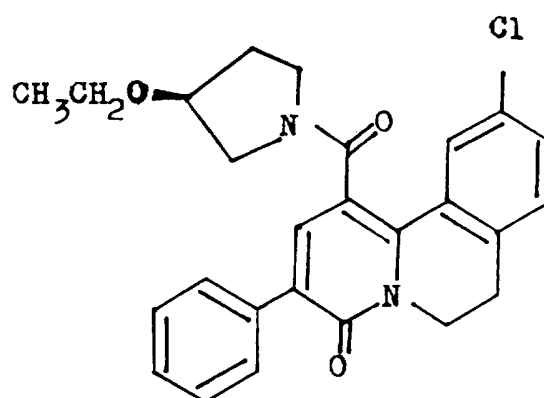
20

a) <u>Tabletės</u>	<u>mg tabletėje</u>
Aktyvi medžiaga	5
Pieno cukrus	135
Kukurūzų krakmolas	51
Polivinilpirolidonas	8
Magnio stearatas	<u>1</u>
Tabletės svoris	200

b) <u>Kapsulės</u>	<u>mg kapsulėje</u>
Aktyvi medžiaga	10
Pieno cukrus	30
Kukurūzų krakmolas	8,5
Talkas	1
Magnio stearatas	<u>0,5</u>
Kapsulės užpildo svoris	50

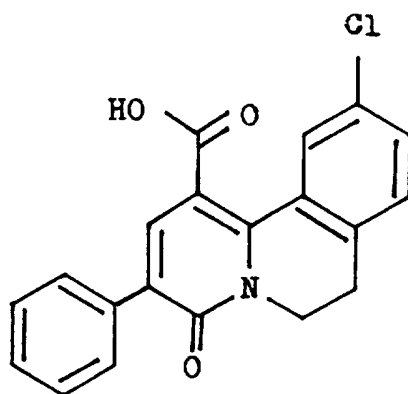
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys (S)-1-/(10-chloro-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/chinolizin-1-il)karbonil/-3-etoksipirolidinas, kurio formulė



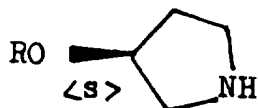
I

2. (S)-1-/(10-chloro-6,7-dihidro-4-okso-3-fenil-4H-benzo/a/-chinolizin-1-il)karbonil/-3-oksipirolidinas.
3. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti jį kaip terapiškai aktyvią medžiagą.
4. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti jį kaip nesusidaryti, hipnotiškai veikiančią medžiagą.
5. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad karboksirūgštį, kurios formulė



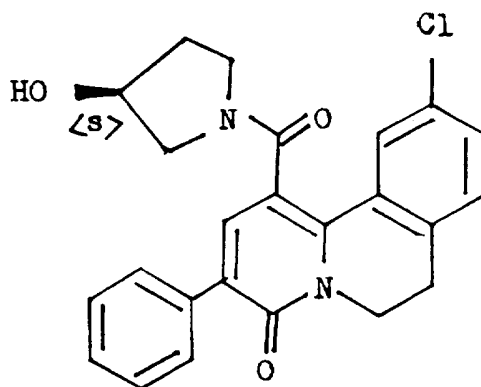
II

arba jos reaktingą darinį veikia aminu, kurio formulė



III

kurioje R - vandenilis arba etilas, paverčiant rūgštį
I, tokiu būdu, atitinkamu amidu ir, jeigu R - van-
10 denilis, gautą junginį, kurio formulė



IV

toliau alkilina etilo liekaną duodančia priemone.

6. Vaistinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą bei terapiškai inertiškas nešiklis.
- 5 7. Preparatas miego sutrikimams gydyti, ypač pasižymintis nesesdatyvinio hipnotinio veikimu, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina junginys pagal 1 punktą bei terapiškai inertiškas nešiklis.
- 10 8. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas preparatų, skirtų miego sutrikimams gydyti, ypač pasižyminčių nesesdatyvinio hipnotinio veikimu, gavimui.