



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 651 754 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 31/44

// C 07 D 471/04

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑫① Gesuchsnummer: 4967/82

⑫② Anmeldungsdatum: 19.08.1982

⑫③ Priorität(en): 20.08.1981 CS 6254-81

⑫④ Patent erteilt: 15.10.1985

⑫⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.10.1985

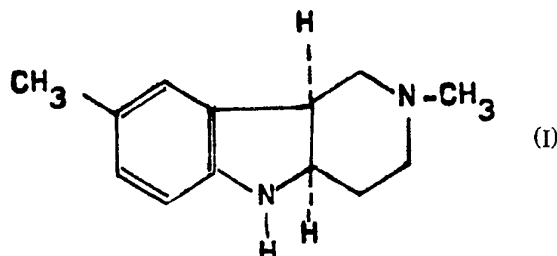
⑫⑦ Inhaber:  
Ceskoslovenska akademie ved, Prag 1 (CS)

⑫⑦② Erfinder:  
Stolc, Svorad, Dr., Bratislava (CS)  
Bauer, Viktor, Dr., Samorin (CS)  
Benes, Ludek, Dr., Bratislava (CS)  
Tichy, Milos, Prag 5 (CS)

⑫⑦④ Vertreter:  
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑫⑤④ **Pharmazeutische Zusammensetzung, besonders mit antiarrhythmischer und subsidiärer Wirkung bei der Hypoxie des Myokards, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑫⑤⑦ Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält als wirksame Verbindung (-)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido(4,3-b)indol der Formel (I)



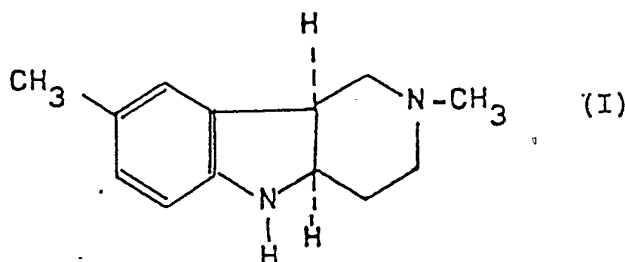
Das Mittel beseitigt die Herzrhythmusstörungen in Dosen, welche niedriger sind als die von den bisher verwendeten Mitteln in dieser Indikation unter gleichzeitig niedrigerer akuter Toxizität und Fähigkeit, den Herzmuskel beim Sauerstoffmangel zu beschützen. Es wird weiter durch zentrale Wirkungen wie neuroleptische und thymoleptische, gekennzeichnet.

oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

Die genannte Verbindung wird aus dem Salz von (+)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido(4,3-b)indol und einer optisch aktiven Säure, mit Vorteil (+)-0,0'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, hergestellt, indem das (-)-cis-Isomere durch Alkalisierung freigemacht und ins pharmazeutisch annehmbare Salz, mit Vorteil Dihydrochlorid oder Dipalmitat, umgesetzt wird.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, besonders mit antiarrhythmischer und subsidiärer Wirkung bei der Hypoxie des Myokards, dadurch gekennzeichnet, dass sie (–)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b) indol der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger in einer für die perorale oder die parenterale Verwendung geeigneten Applikationsform enthält.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz das Dihydrochlorid oder das Dipalmitat ist.

3. Verfahren zur Herstellung der (–)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (3,4-b) indol der Formel (I) enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung (±)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b) indol mit einer optisch aktiven Säure in einem organischen Lösungsmittel behandelt und das entstehende Salz von Verbindung der Formel I isoliert und alkalisiert, die genannte Verbindung in ein zweites Lösungsmittel aufnimmt und sie gegebenenfalls weiter durch Neutralisation mit anorganischer oder organischer Säure in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umsetzt, worauf man die Verbindung oder das Salz davon isoliert und einem pharmazeutisch annehmbaren Träger beigibt.

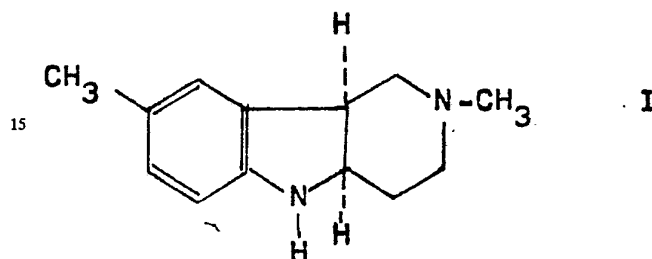
4. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die optisch aktive Säure (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure ist, dass das organische Lösungsmittel Aethanol ist und dass das zweite organische Lösungsmittel Aether ist.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, besonders mit antiarrhythmischer und subsidiärer Wirkung bei der Hypoxie des Myokards, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die pharmazeutische Zusammensetzung hat auch weitere Wirkungen, und zwar hypotensive, lokal anästhetische, spasmolytische, alfa-adrenolytische und zentral sedative Wirkung.

Bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet man zur Zeit eine Reihe von Mitteln wie Chinidin, Prokainamid, Lidokain, Trimekain, beta-Adrenolytica, Antiarrhythmica des Typs von sogenannten Calcioblokatoren (Verpamil, Nifedipin), Derivate des Aimalins und weitere. Die antiarrhythmische Aktivität wurde auch beim Carbidin, d. h. bei der racemischen Verbindung der Formel I (±)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-(4,3-b) indol festgestellt (Stolc S., Bauer V.: Čes. Fysiol. 26, 253 (1977)), welche als Neurolepticum – in jetziger Zeit mit uninteressanten Wirkungen im Vergleich mit den analog wirksamen Verbindungen (Chlor-promazin, Amitriptylin, Prothiaden) – ausgenutzt wird. Carbidin bildet den Gegenstand des

Patentschutzes (US Patentschrift Nr. 3 743 740, Französische Patentschrift Nr. 69 36192, BRD Nr. 1 952 800). Zum Nachteil von allen bisher verwendeten Verbindungen gehört ihre beschränkte Indikation. Nebenwirkungen und im Vergleich mit der betreffenden Verbindung niedrigere antiarrhythmische Wirkung.

Diese Nachteile beseitigt die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie (–)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol der Formel I



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, mit Vorteil Dihydrochlorid oder Dipalmitat, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger in einer für die perorale oder die parenterale Verwendung geeigneten Applikationsform enthält.

Zum Nachteil von den bisher verwendeten Stoffen, z. B. Chinidin, gehört die Eigenschaft, dass es Fibrillation der Herzkammern, Überempfindlichkeit und in grösserer Dosis direkte toxische Symptome hervorrufen kann. Das Prokainamid kann ähnlicherweise Reaktionen aus Überempfindlichkeit, gegebenenfalls mit Prokain durchkreuzt, Herzunzulänglichkeit, Krämpfe u. ä. auslösen (Godman L.S., Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, The Macmillan Comp., London 1970). Bei der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzung wurden solche ähnlichen Wirkungen nicht beobachtet.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung weist beträchtlich höhere antiarrhythmische Aktivität als die bisher verwendeten Mittel, Schutzwirkung auf den Herzmuskel unter Bedingungen der erniedrigten Sauerstoffzufuhr auf, hat unspezifische membranstabilisierende Wirkung, erhöht den elektrischen Widerstand der Zellmembranen von glatten Muskeln und weist spasmolytische und alfa-adrenolytische Wirkungen auf. Gemeinsam mit den zentralen Wirkungen (neuroleptischen, thymoleptischen und hypotensiven), welche bei dem racemischen Carbidin früher beschrieben wurden (Barkov N.K.: Pharmacol. Toxicol. 34, 647 (1971), und ferner mit der niedrigeren akuten Toxizität (siehe Tabelle 1) weist der Komplex von pharmacologischen Wirkungen des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I eine ganz einmalige Kombination von Eigenschaften auf, welche bisher bei den Mitteln dieser Art nicht vorkamen. Diese Eigenschaften bilden hervorragende Voraussetzungen für die Behandlung der krankhaften Herzzustände, welche mit den neuroorganischen Störungen der Herzfunktion verbunden sind.

Das Dihydrochlorid des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I in der Dosis 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> verkürzt nach der intravenösen Eingabe die Dauer von Herzrhythmusstörungen, welche durch intravenöse Eingabe des Bariumchlorids (5 mg.kg<sup>-1</sup>) hervorgerufen werden, bei Kaninchen 62,5mal im Vergleich mit den Kontrolltieren. Das Chinidinsulfat in der Dosis von 5 und 10 mg.kg<sup>-1</sup> in demselben Experiment erreicht nicht die Wirkung des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I in der Menge von 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>. In demselben Eingabeintervall ist das gegenseitige Isomere (das (+)-cis-Isomere) unwirksam und das Racemat (Carbidin) bloss unsignifikant wirksam.

Die Dauer der Herzrhythmusstörung, welche bei Kaninchen durch intravenöse Eingabe des Adrenalins in der Menge von  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 20\text{s}^{-1}$  verursacht wird, wird nach der intravenösen Eingabe des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I (Dihydrochlorid) in den Dosen  $0,5$ – $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  bedeutend verkürzt. Das Chinidin weist erst mit 2 bis 6mal grösseren Dosen ( $1$ – $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , bzw.  $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) etwa dieselbe Wirkung auf. Das Dihydrochlorid des umgekehrten Antipods (des (2)-cis-Isomeren) ist in demselben Eingabeintervall unwirksam.

Bei Versuchen mit einem Herz-Lungen-Präparat der Wanderratte nach Starling, welches 20 ml vom durch  $0,2 \text{ mg}$  Dihydrochlorid des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I oder durch das gegenseitige Isomere oder Racemat prämedizierten Blut bei sinkender Sättigung des Blutes mit Sauerstoff von 78 auf 52 klin. Prozent enthält, wurde eine um 16 bis 32%-ige höhere Herzleistung mit der Verbindung als bei den Kontrollpräparaten erreicht. Die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff, bei welcher die Kontrollpräparate effektiv zu funktionieren aufhörten, war signifikant höher als bei den durch die Verbindung nach der Formel I prämedizierten Präparaten. Die Verwendung dieses Stoffes verbessert beträchtlich die Fähigkeit des Herzens, das ungenügende Sauerstoffangebot im Blut zu tolerieren. Diese Wirkung wurde bei keinem von den bisher verwendeten Antiarrhythmica beobachtet.

Das Dihydrochlorid des (–)-cis-Isomeren in der Dosis von  $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  verlangsamt mässig die Herztätigkeit bei den Meerschweinchen geradeso wie Chinidin in der Dosis von  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Die Wirkung wurde auch auf dem Herz-Lungen-Präparat der Wanderratte bestätigt. Trotz der die Herztätigkeit verlangsamen Wirkung auf dem Herz-Lungen-Präparat erhöhte sich die Herzleistung nach der Eingabe des Dihydrochlorids vom (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I um 13,9%. Die Verbindung weist eine negativ chronotrope und positiv inotrope Wirkung auf.

Auf dem Modell von adrenalischen Arrhythmien bei den Meerschweinchen wurden die arrhythmischen Wirkungen der Salze vom (–)-cis-Isomeren der Formel I, welche in der Menge von  $72,6 \mu\text{mol}$  peroral eingegeben wurden, erprobt. Gegenüber dem Kontrollmodell wiesen die Verbindungen folgende Verlangsamung des Extrasystolanfanges auf: Dihydrochlorid um 44%, Dipalmitat um 78%, (+)-O,O'-Dibenzoyltartrat um 19% und Chinidin als Standard um 28%. Die extrasystolische Periode wurde bei dem Dihydrochlorid auf 46%, bei Dipalmitat auf 32%, bei (+)-O,O'-Dibenzoyltartrat auf 78% und bei Chinidin auf 55% verkürzt. Bei jeder Verbindung wurde die Dosisabhängigkeit festgestellt. Aus den Resultaten geht hervor, dass besonders das Dipalmitat ungefähr 2 bis 2,5mal wirksamer als der Standard ist.

Die antiarrhythmische Wirkung, welche durch Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode um 50% durch die geprüfte Verbindung im Vergleich mit der basalen Methode der maximalen Frequenz von elektrischen rechtwinkligen Impulsen, die den isolierten Kaninchenvorzimmern erteilt werden, bewertet und durch die durchschnittliche Dosis  $\text{ED}_{50}$  ( $\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) ausgedrückt wird, beträgt für das Dihydrochlorid des (–)-Isomeren der Formel I  $2,7 \cdot 10^{-7}$ , Mexiletin  $1 \cdot 10^{-7}$ , Gylurhythmal  $1 \cdot 10^{-8}$  und Prokainamid  $3 \cdot 10^{-7}$ .

Die inotrope Wirkung, welche durch die 50%-ige Reduktion der Amplitude von elektrisch stimulierten Kontraktionen des Myokards der isolierten Kaninchenvorzimmern nach Applikation der geprüften Verbindungen im Vergleich mit der Kontrollamplitude bewertet und durch die durchschnittliche effektive Dosis  $\text{ED}_{50}$  ( $\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) ausgedrückt wird, beträgt für Dihydrochlorid des (–)-Isomeren der Verbindung nach der Formel I  $5,2 \cdot 10^{-7}$ , Mexiletin  $4 \cdot 10^{-7}$ , Pro-

kainamid  $5 \cdot 10^{-7}$  und Gylurhythmal  $1,5 \cdot 10^{-8}$ . Die Anticalciumwirkung, welche durch die Verminderung der Amplitude von den elektrisch gereizten Kaninchenvorzimmern bewertet und durch die durchschnittliche effektive Dosis  $\text{ED}_{50}$  ( $\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) ausgedrückt wird, beträgt für Dihydrochlorid  $5,5 \cdot 10^{-7}$  und für Verpamil als Standard  $3 \cdot 10^{-8}$ , wobei das Dihydrochlorid die Brusttaorte des Kaninchens nicht beeinflusst.

Das Dihydrochlorid des (–)-Isomeren von Verbindung 10 nach der Formel I – auf Grund der Aktivitätsverfolgung von 4 lysosomalen Enzymen des Myokards der Wanderratte, welches durch Isoprenalin beschädigt wurde – trägt bei der subkutanen Applikation in der Dosis von  $15 \text{ mg/kg}$  30 Minuten vor und 60 Minuten nach der Applikation des Isoprenalins zur Aktivitätsrückkehr von lysosomalen Enzymen zu 15 den Kontrollwerten, d.i. zu der Beständigkeit des Myokards bei seiner Beschädigung bei.

Das Dihydrochlorid des (–)-cis-Isomeren der Verbindung nach der Formel I und auch das Gegenisomere hemmt 20 in der Dosis von 5 und  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  nach der intraperitonealen Eingabe die Mäusemotilität geradeso wie das Neuroleptikum Carbidin (Barkov N. K.: Pharmacol. Toxicol. 34 647 (1971)).

Die akute als  $\text{LD}_{50}$  ausgedrückte Toxizität gibt Tabelle 1 25 an.

Tabelle 1

Verbindung	$\text{LD}_{50}$ , $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , (weisse Mäusemännchen mit Gewicht 18–20 g)		
	subkutan	intravenös	peroral
30 Dihydrochlorid des (–)-cis-Isomeren I	560	83(72–96)	459(377–539)
35 Dipalmitat des (–)-cis-Isomeren I	–	–	1222(895–1599)
40 Dihydrochlorid des (+)-cis-Isomeren I	170	–	–
45 Dihydrochlorid des (±)-Isomeren (Carbidin)	185	–	–

Die pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend (–)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol, der Formel I mit Vorteil als Dihydrochlorid oder Dipalmitat, wird durch Begeben dieser in physiologischer Lösung vorliegenden Verbindung zu einem Träger, d.h. durch Lösen in anderen Flüssigkeiten oder halbflüssigen Substraten, gegebenenfalls in der Form einer Base in geeignetem Lösungsmittel, vorteilhaft in Aethanol, und weiter in der Form eines festen Arzneimittels unter Zugabe von 55 gewöhnlichen Hilfsmitteln, d.i. für flüssige Formen unter Zugabe von isotonisierenden Zusatzmitteln (z. B. NaCl, Glucose), von stabilisierenden Zusatzmitteln (z. B. Phosphatpuffer), Emulgatoren (z. B. Sorbimakrogele), Stabilisatoren der Suspension oder Emulsionen (z. B. Celluloseester, Aerosil, Bentonit) und für feste Form unter Zugabe von gewöhnlichen Hilfsmitteln (z. B. Stärke, Lactose, Methylcellulose, Gelatine, Dextran, Magnesiumstearat, mikrokristallinische Cellulose u.ä.) hergestellt. Hinsichtlich der therapeutischen Dosis von 15 bis  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  bei Erwachsenen kommt es zu 65 keiner Beeinflussung des Grundes der Arzneiform, zu keinem Zerfall, Zersetzung u.ä.

Die wirksame Verbindung der Formel I wird so hergestellt, dass man aus (±)-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-

hexahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol mit einer optisch aktiven Säure, vorzugsweise (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aethanol, das Salz der Verbindung nach der Formel I mit dieser Säure herstellt und durch Kristallisation reinigt, wonach die Verbindung der Formel I durch Alkalisierung frei gemacht und in einem organischen Lösungsmittel extrahiert wird, vorzugsweise in Aether, und gegebenenfalls weiter durch Neutralisation mit anorganischer oder organischer Säure in ein Salz davon umgesetzt wird.

Die Ausgangsverbindung ( $\pm$ )-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol kann durch Reduktion von 2,8-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol durch Metalle in saurem Medium (Ger. - Pat. 1 952 800), gegebenenfalls durch katalytische Hydrogenation, Reduktion mit komplexen Hydriden oder mit Komplex Amin-Diboran hergestellt werden.

Die optisch aktive Säure, mit Vorteil (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, welche bei der Salzbindung für Herstellung der Verbindung nach der Formel I nach dem Durchführungsbeispiel verwendet wird, kann man für ihre maximale Ausnützung wiederholt durch saure Zersetzung ihres Salzes mit der Verbindung der Formel I mit sukzessivem Ausschütteln in organischem Lösungsmittel, mit Vorteil Aether, regenerieren.

#### Beispiel 1

Zur Lösung aus 28,8 g (0,142 mol) ( $\pm$ )-cis-2,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido (4,3-b)-indol vom Schmp. 62 °C und 60 ml 96%-iges Aethanol wird die Lösung von 13,4 g (0,0356 mol) Monohydrat der (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure in 60 ml 96%-iges Aethanol zugegeben. Nach fünfstündigem Stehen bei der Temperatur 0 °C wird das entstandene Salz abgesaugt, mit Aethanol und Pentan durchwaschen. Die Ausbeute beträgt 25,7 g, Schmp. 207–209 °C (unter Zersetzung). Durch Kristallisation aus 50%-igem Aethanol (630 ml) gewinnt man 16 g Salz und aus den Mutterlaugen weitere 3,2 g des entsprechenden Tartratsalzes. Die vereinigten Anteile werden aus 50%-igem wässrigem Aethanol (600 ml) umkristallisiert.

Die Ausbeute des reinen Salzes beträgt 15,8 g, Schmp. 222–224 °C (unter Zersetzung)  $C_{44}H_{50}N_4O_8$  (762,8) berechnet 69,3% (C), 6,60% (H), 7,34% (N), gefunden 69,7% (C), 6,75% (H), 7,77% (N).

Aus dem gewonnenen Salz wird durch Alkalisierung die Verbindung der Formel I freigemacht, welche ins Aether ausgeschüttelt wird, die aetherische Schicht wird mit Wasser ausgewaschen, mit Natriumsulfat ausgetrocknet und Aether abdestilliert. Die Ausbeute beträgt 8,6 g der Verbindung nach der Formel I vom Schmp. 82–83 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -43,1^\circ$  (c 0,5 Aethanol).

Das gewonnene Produkt (8,6 g) wird in 20 ml absol. Aethanol aufgelöst und es werden 14 ml aethanolische Lösung von trockenem Chlorwasserstoff (7 mol.l<sup>-1</sup>) unter Kühlung zugegeben. Das entstandene Dihydrochlorid wird abgesaugt, mit absolutem Aethanol durchgewaschen und im Vakuum ausgetrocknet. Die Ausbeute beträgt 10,8 g,

Schmp. 270–274 °C (in eingeschmolzener Kapillare unter Zersetzung),  $[\alpha]_D^{20} = 33,9^\circ$  (c 0,5 Wasser).

$C_{13}H_{20}Cl_2N_2$  (275,2),

berechnet 56,7% (C), 7,33% (H), 10,2% (N), 25,8% (Cl)

5 gefunden 57,1% (C), 7,45% (H), 10,2% (N), 25,3% (Cl)

Auf ähnliche Weise wie Dihydrochlorid kann man aus der Verbindung der Formel I und der betreffenden Säure in organischem Lösungsmittel herstellen:

Dipalmitat vom Schmp. 55–56 °C  $[\alpha]_D^{20} = -18,8^\circ$  (c 1,0 Aethanol);

Oxalat 168–170 °C  $[\alpha]_D^{20} = 14,6^\circ$  (c 0,5 Wasser);

15 Fumarat 196–198 °C (unter Zersetzung).

#### Beispiel 2

Pharmazeutische Zusammensetzung für intravenöse und intramuskuläre Applikation – die Injektionsform.

Für die Herstellung von 100 Ampullen zu je 2 ml werden 20 1,1 g der Verbindung der Formel I in 220 ml destilliertes Wasser gelöst, durch 0,99 g NaCl isotonisiert und auf übliche Weise verarbeitet. Die Lösung wird in Dosen je 2,2 ml aufgeteilt und in Ampullen eingeschmolzen. Die Ampullen werden durch Erhitzen in Wasserdampf bei einem Druck von 98,0 kPa und einer Temperatur von 120 °C innerhalb von 30 Minuten sterilisiert. Die Dosis von 2 ml entspricht 10 mg wirksamer Substanz.

30 Ähnlicherweise wird die Lösung von 220 ml mit 2,75 g wirksamer Substanz hergestellt. Jede Ampulle (2 ml) enthält 25 mg der Verbindung.

#### Beispiel 3

Pharmazeutische Zusammensetzung für perorale Applikation – Tabletten. Die Verbindung der Formel I in der

35 Menge von 10 g wird mit 60 g Lactose und 138 g Stärke vermischt und mit der nötigen Menge stärkeigen Hydrogels angefeuchtet. Das Gemisch wird nach Zugabe von 2 g Magnesiumstearat in Tabletten granuliert, homogenisiert und in Tabletten von annähernd 250 mg Gewicht und 5 mm Durchmesser gepresst. Eine Tablette entspricht der Dosis von 10 mg wirksamer Substanz.

Auf ähnliche Weise werden die Tabletten mit der Verbindung der Formel I in der Dosis von 25 mg hergestellt, dass man zu den Hilfsmitteln in angeführter Menge die wirksame 45 Substanz in der Menge von 25 g zugibt und weiter auf ähnliche Weise fortfährt. Eine Tablette von annähernd 250 mg entspricht 25 mg wirksamer Substanz.

Die Erfindung ist bei in allen Störungindikationen des Herzrhythmus, besonders bei den mit neuroorganischen Störungen der Herztätigkeit verbundenen Störungen anwendbar, und zwar in gebräuchlichen Applikationsformen, als flüssige, halbflüssige und feste Form in der Dosis von 15 bis 150 mg pro Person pro Tag, gegebenenfalls in einer auf mehrere kleinere Portionen verteilten Dosis. Die Verwendung in 55 der Veterinärmedizin für Erniedrigung von neurogen bedingten Störungen des Zirkulationsapparats bei wirtschaftlichen Tieren ist nicht ausgeschlossen.