

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 3530 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3530**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07C 215/04,  
C07C 211/45**

(21) Paraiškos numeris: **IP878**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 87/00040, 1987 09 25 SU 4742460, 1989 11 23**

(31,32,33) Prioritetas: **41 01/86, 1986 09 25, HU**

(72) Išradėjas:

**Jozsef Knoll, HU  
Antal Simay, HU  
Eva Szinnyei, HU  
Eva Somfai, HU  
Zoltan Torok, HU  
Karoly Mozsolits, HU  
Janos Bergmann, HU**

(73) Patent savininkas:

**CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, To utca 1-5, H-1045  
Budapest IV, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Fenilalkilaminų gavimo būdas**

(57) Referatas:

Gaunami nauji fenilalkilaminai, pasižymintys biologiniu aktyvumu, ir naudojami farmacinėse kompozicijose, stimuliuojančiose centrinę nervų sistemą. Naujieji šio išradimo fenilalkilaminai veikia organizmą daugiausia dėl to, kad jie inhibuoja biogeninių aminų neuroninį sugėrimą.

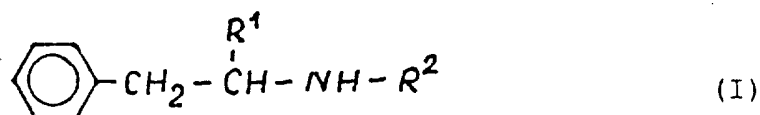
Šis išradimas priskiriamas organinės sintezės sričiai ir yra susijęs su naujų fenilalkilaminų, pasižyminčių biologiniu aktyvumu ir naudojamų, kaip veiklioji medžiaga farmaciniuose preparatuose, stimuliuojančiuose centrinę nervų sistemą, gavimu. Naujieji šio išradimo fenilalkilaminai veikia organizmą daugiausia dėl to, kad jie inhibuoja biogeninių aminų neuroninį sugėrimą.

Žinoma, kad svarbiausias taip vadinamų netiesioginio poveikio simpatomimetinių aminų, chemiškai priklausančių fenilalkilaminų klasei (pavyzdžiui, endogeninių feniletilamino (FEA) ir tiramino), priklausantis nuo dozės efektas susijęs su katecholaminų (pirmiausia noradrenalino) išsiskyrimu iš neuronų plazminių atsargų. Analogiškais savybėmis pasižymi kiti neendogeniniai fenilalkilaminai (pavyzdžiui, amfetaminas ir metamfetaminas). Be to, noradrenalino ir (priklausomai nuo dozės) kitų perduodamų aminų (pavyzdžiui serotonino) išsiskyrimo efektas dėl metabolinių priežasčių yra stiprus ir ilgo poveikio. Metamfetaminas taip pat labai inhibuoja netiesioginio veikimo endogeninių simpatomimetinių aminų neuroninį sugėrimą, tačiau šį efektą in vivo sąlygomis pilnai slopina noradrenalino išsiskyrimas.

Tokio poveikio fenilalkilaminai aprašyti Didžiosios Britanijos patente GB A 967 871, JAV patentuose US A 485 926, US A 4 025 624, US A 4 404 222, Vokietijos patentuose DE B 1 227 447, DE B 1 133 395 bei J. D. Duncan et al., Drug Metab, Dispos., 1983, 1(11), 15-20. Fenilalkilaminų gavimo būdai taip pat aprašyti H.-G. Boit, Beilsteins Handbuch der Org, Chemie, 4 ed., vol. 12, suppl. vol. 3, 1973, p. 2668-2671, 2717, 2748, 2760, 2761; R. Luckenbach, Beilsteins Handbuch der Org, Chemie, 4 ed., vol. 12, suppl. vol. 4, 1984, p. 2591-2596, 2811; D. Seebach et al., Chem. Ber., 110, 1852-1865 (1977).

Šis išradimas yra paremtas tuo, kad fenilalkilaminų klasėje tinkama cheminės struktūros modifikacija gali pilnai pašalinti minėtos junginių klasės žinomas charakteristikas ir dominantį efektą, būtent perduodamų aminų išsiskyrimo indukavimo efektą ir, antra vertus, tai gali selektyviai sustiprinti iki šiol subordinuotą minėtos junginių grupės efektą (t. y. simpatomimetinių aminų neuroninį sugėrimą). Taigi, gali būti gauti stimuliatoriai, charakterizuojami nauju veikimo spektru.

Pagal šį išradimą siūlome gaminti biologiškai aktyvius fenilalkilaminus, kurių bendra formulė (I):



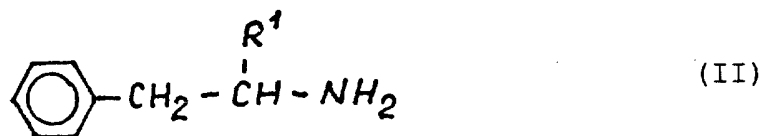
kurioje  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  yra:

$\text{R}^1$  - tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 2-8 C-atomus; fenilalkilas, turintis 7-10 C-atomų; fenilas arba cikloalkilas, turintis 3-8 atomus;

$\text{R}^2$  - tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 1-8 C-atomus; alkilas, turintis 1-8 C atomus, kuriame yra pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, turinti 1-4 C-atomus; alkilas, turintis 3 C-atomus ir fenilo pakaitą; arba cikloalkilas, turintis 3-8 C-atomus, su sąlyga, kad  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  kartu sudaro mažiausiai 6 C-atomus, ir jeigu  $\text{R}^1$  - etilas, tai  $\text{R}^2$  nėra izobutilas, ir jų druskos.

Pagal šį išradimą fenilalkilaminai yra gaunami, reaguojant aminams, kurių bendra formulė (II):

5



su junginiu, kurio bendra formulė (III):

10



15 kurioje  $\cdots$  ženklas žymi viengubą arba dvigubą jungtį,

A yra deguonis arba X,

X yra halogenas arba sulforūgšties esterio grupė,

20

$\text{R}^3$  yra vandenilis arba  $\text{C}_1\text{--C}_7$  alkilas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, turinti 1-4 C-atomus, arba viena arba dvi fenilo grupės;

25

$\text{R}^4$  yra vandenilis, arba

$\text{R}^3$  ir  $\text{R}^4$  kartu sudaro cikloalkilo žiedą, sudarytą iš 3-8 C-atomų,

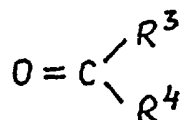
30

ir po to, jeigu pageidautina, I formulės junginiai paverčiami organinių arba mineralinių rūgščių druskomis, ir/arba I formulės junginiai išskiriami iš druskų laisvų bazių pavidalu, ir, jeigu pageidautina, panaudojant I formulės junginius arba jų druskas, žinomais metodais gaminami farmaciniai preparatai. Pagal

35

išradimą, I formulės junginius galima gauti, atskiru atveju, veikiant ketoną, kurio bendra formulė (IV):

5

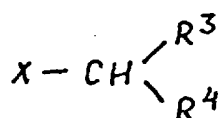


(IV)

10 aminu, kurio bendra formulė (II), ir redukuojant neišskirtą arba išskirtą tarpinį gautą ketiminą. Redukcijos reakcija gali būti atliekama žinomais metodais, pavyzdžiui, katalitiškai hidrinant (geriausia, esant paladžio katalizatoriui arba Renėjaus nikeliui) arba  
15 panaudojant sudėtinį metalo hidridą (pavyzdžiui, natrio borhidridą), arba įprastus cheminius reduktorius (pavyzdžiui, natrio ditionitą arba amalgamuotą aliuminį).

20 Pagal dar vieną šio išradimo sintezės būdo realizavimo variantą, numatoma atlikti alkilavimo agento, kurio bendra formulė (V):

25



(V)

reakciją su aminu, kurio bendra formulė (II).

30

Minėtas reakcijas geriausia atlikti, dalyvaujant rūgštis surišančiam reagentui. Tam tikslui galima panaudoti pradinio amino perteklių arba organinę arba neorganinę bazę (pavyzdžiui, trietilaminą arba kalio karbonatą);  
35 taip pat galima panaudoti bazinio tipo jonitinę dervą.

- I bendros formulės junginiai, gauti pagal šiame išradime siūlomus būdus, laisvų bazių formoje yra lipoiduose tirpios alyvos pavidalo medžiagos, kurias norint galima paversti kristalinėmis, vandenyje tirpiomis druskomis. Druskų gavimui galima panaudoti farmaciškai tinkamas neorganines arba organines rūgštis, pavyzdžiui, druskos, bromo vandenilio, sieros, fosforo, skruzdžių, acto, oksalo, maleino rūgštis ir panašias). I bendros formulės junginius galime išskirti iš jų adityvinių druskų įprastais metodais. I bendros formulės junginiai ir jų biologiškai tinkamos adityvinės druskos gali būti panaudoti, kaip veiklioji medžiaga, gaminant farmacines kompozicijas, skirtas žmonėms.
- Minėtos farmacinės kompozicijos naujųjų junginių pagrindu gali būti pagamintos farmacijos pramonėje žinomaus metodais. Veiklioji medžiaga gali būti panaudojama įprastose dozavimo formose (pavyzdžiui, tablečių, piliulių, dražė, kapsulių, preparatų, skirtų injekcijoms, ir panašioje formoje). Į minėtas farmacines kompozicijas gali įeiti nešėjai, priedai, tepalai, užpildai, pagalbiniai priedai ir pan.
- Junginiai, kurių bendra formulė (I), pastebimai inhibuoja tiramino inicijuojamą noradrenalino išsiskyrimą iš neuronų plazminių porų, nes inhibuojamas tiramino sugėrimo procesas.
- Priešingai žinomiems fenilalkilaminams, I bendros formulės junginiai neturi noradrenalino išsiskyrimo efekto. Šalia to, I formulės junginiai labai slopina noradrenalino ir dopamino neuroninį sugėrimą, žymiai sustiprindami katecholaminerginį poveikį, bet skirtingai nuo amfetamino ir metamfetamino, neturi įtakos į serotonerginį poveikį netgi įvedus juos į organizmą didelėmis dozėmis.

I bendros formulės junginiai yra centrinės nervų sistemos stimulatoriai, turintys stimuliuojantį efektą farmakologiniuose apmokymo ir priešdepresiniuose bandymuose; į judrumą ir metabolizmą jie turi vidutinį poveikį, mažai veikia į apetito sumažėjimą ir yra mažai toksiški.

Priešingai pagrindinei žinomų psichoenergetinių medžiagų grupei, I bendros formulės junginiai neturi monoamino-oksidadę (MAO) inhibuojančio poveikio. Veikimo mechanizmo ir cheminės struktūros prasme šie junginiai žymiai skiriasi nuo žinomų triciklinių anti-depresantų.

Remiantis tuo, kas pasakyta aukščiau, galima tvirtinti, kad I bendros formulės fenilalkilaminai sudaro naujo veikimo mechanizmo psichofarmakoninę grupę, tinkamą psichinio aktyvumo padidinimui (apmokymas, išlaikymas atmintyje) ir medikamentiniam gydymui klinikinių depresijos modelių bei susirgimų, lydimų pastebimų apmokymo ir išimimo sugebėjimų defektų, panašių į Alzheimerio ligą, galimai be pašalinių efektų, būdingų žinomiems stimulatoriams, pasireiškimo, kuriuos sukelia katecholamino išsiskyrimas.

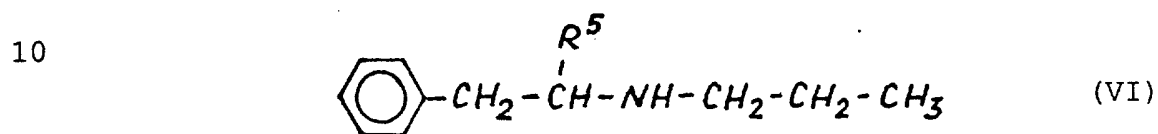
Priklausomai nuo šio išradimo junginio aktyvumo, gydymo būdas numato gydymą sveikų arba sergančių žmonių, panaudojant farmacinę kompoziciją, į kurią įeina efektyvus I bendros formulės junginio arba jo farmaciškai tinkamos adityvinės druskos kiekis.

Tinkamiausios paros dozės yra apytikriai nuo 10 iki 150 mg, ypač apie 30 mg. Tokias farmacines kompozicijas geriausia įvesti į organizmą peroraliniu, parenteriniu arba padedant po liežuviu būdais.

Dėl mažo I bendros formulės junginių toksiškumo jie gali būti naudojami vaikų gydymui, atitinkamai perskaičiavus dozę.

- 5 Tinkama veterinarinė dozė yra 2-3 mg/kg.

Junginiai, kurių bendra formulė (VI):



- 15 kur  $\text{R}^5$  - alkilas, turintis 2-4 C-atomus, sudaro I bendros formulės junginių pogrupę ir yra ypatingai tinkami.

Žemiau duodami pavyzdžiai, kurie neriboja išradimo apimtį ir apibrėžties.

20

### 1 pavyzdys

- 16,3 g (0,1 molio) 1-fenil-2-pentilamino ištirpinama 100 ml metanolio ir 10°C temperatūroje pridedamas
- 25 mišinys, susidedantis iš 5,8 g (0,1 molio) propiono aldehido ir 20 ml metanolio. Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas, po to pridedama 8 g (0,21 molio) natrio borhidrido. Reakcija vyksta kambario temperatūroje 12 valandų. Po to, mišinys išpilamas, šaldant, į 200 ml
- 30 10%-nės acto rūgšties ir suplakamas su benzolu. Vandens-metanolio sluoksnis neutralizuojamas 40 %-niu natrio šarmo tirpalu, atsiskyrusi alyva ekstrahuojama benzolu, organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir nugarinamas. Liekana distiliuojama vakuumu. Distiliato (pagrindinės frakcijos)
- 35 svoris 14,35 g (70%).

Vir. temp.: 112-120°C/7 Hg mm,  $n_D^{20} = 1,5030$ .

5 Aukščiau nurodyta bazė ištirpinama etilacetate, pridedama etanolio, turinčio druskos rūgštis, ir iškritęs hidrochloridas valomas ir džiovinamas. Lyd. temp.: 122-124 °C (iš etanolio ir dietilo eterio mišinio).

10

Kiti junginiai gaunami pagal I pavyzdyje aprašytą metodiką. Jų fizikinės konstantos duotos 1 lentelėje.

## II. Biologiniai pavyzdžiai

15

II.1. Noradrenalino išsiskyrimo efekto nustatymas in vivo bandymuose su katėmis (pagal J. Knoll, Monoamine Oxidase and its Inhibition (Eds Wolstenholme and Knight), Elsevier, 1976, p. 131)

20

Anestezuotos katės mirksėjimo plėvelės būseną buvo pastoviai registruota auktotoniniu registruojančiu kimografu. Priklausomai nuo medžiagos dozės, noradrenalino išsiskyrimas inicijuoja mirksėjimo plėvelės susitraukimą. 1 mg/kg FEA dozės įvedimas į pilvą inicijuoja mirksėjimo plėvelės susitraukimą. 1 mg/kg amfetamino arba metamfetamino dozė sukelia tokį susitraukimą ilgą laiką. Atliekant tokį bandymą su I bendros formulės junginiais, jokio mirksėjimo plėvelės susitraukimo nepastebėta.

30

1 lentelė

| Pav. Nr. | R <sup>1</sup>                                | R <sup>2</sup>                                                    | Vir. temp., °C/Hg mm | Rūgštis druskai gauti | Lyd. temp. °C | Kristalinimo tirpiklis |
|----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------|------------------------|
| 2        | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | izo-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                 | -                    | HCl                   | 136-139       | etanolis-eteris        |
| 3        | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                | 100-110/0,5          | (COOH) <sub>2</sub>   | 144-146       | etilacetatas           |
| 4        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                   | -                    | HCl                   | 229-231       | etanolis-eteris        |
| 5        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | 171-173/1            | HCl                   | 121-131       | etanolis-eteris        |
| 6        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                   | -                    | HCl                   | 174-176       | etanolis-eteris        |
| 7        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                   | 84-88/0,5            | HCl                   | 98-100        | etilacetatas           |
| 8        | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br                | -                    | HBr                   | 94-96         | etilacetatas           |
| 9        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                     | -                    | HCl                   | 145-147       | etanolis-eteris        |
| 10       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                    | 137-140/1            | HCl                   | 202-203       | acetonas-etanolis      |
| 11       | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                 | CH <sub>3</sub>                                                   | 47-50/15             | HCl                   | 125,5         | etanolis-eteris        |
| 12       | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                     | -                    | HCl                   | 78-80         | etilacetatas           |
| 13       | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | -                    | HCl                   | 174-176       | etilacetatas           |
| 14       | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                     | 118-126/0,2          | (COOH) <sub>2</sub>   | 118-120       | izopropanolis          |

## II.2. Psichostimuliuojančio efekto nustatymas bandymuose su žiurkėmis

a) **Modifikuotas šokinėjimo testas** (pagal J. Knoll and B. Knoll: Arch. Int. Pharmacodyn. 148, 200 (1964))

Atliekant šį bandymą, nedidelės amfetamino dozės (iki 1-2 mg/kg) pagerina, o didesnės amfetamino dozės (daugiau 3 mg/kg) pablogina sugebėjimą išmokti ir išsiminti priklausomai nuo konkrečios dozės. I bendros formulės junginiai 0,5-15 mg/kg dozių ribose, priklausomai nuo konkrečios dozės, pagerina charakteristikas. Taigi, naujieji junginiai neturi pabloginančio efekto, charakteringo didelėms amfetamino dozėms, susijusio su serotonerginės sistemos aktyvacija. (Dozės, viršijančios 10 mg/kg, laikomos labai didelėmis).

b) **Šaudyklės tipo kameros testas** (pagal B. Knoll, J. Knoll: Pol. Pharmacol. Pharm., 34, 11-23 (1983))

Pagal šią tyrimų metodiką, įvedus kasdien į organizmą 1 mg/kg amfetamino dozę po oda, sukeliamas žymus sąlyginio refleksio išdirbimo noro sustiprėjimas ir jis išsilaiko 5 stebėjimo dienas. Tačiau sugebėjimų sustiprėjimą lydi nenatūraliai stipri reakcija į tarpinius signalus. Didesnių amfetamino dozių (5-10 mg/kg) efekto netgi neįmanoma įvertinti šaudyklės tipo kameroje, nes ypatingai padidėja bendras judrumas.

Kasdien įvedant į organizmą 0,6 mg/kg 4-me pavyzdyje nurodyto junginio, galima žymiai padidinti sugebėjimą, palyginus su kontroliniu bandymu, o bendro judrumo padidėjimo požymių nepastebima.

I-me pavyzdyje nurodytas junginys sustiprino apmokymo sugebėjimą ir įgūdžių išlaikymą iš pirmos dienos ir per visą bandymo laiką, netgi įvedus į organizmą ypatingai

dideles (15 mg/kg) paros dozes. Bandomųjų gyvuliukų sugebėjimai yra nepaprastai dideli, o refleksus į tarpinius signalus galima laikyti vidutiniais, jei priimamas dėmesin ypatingai aukštas sugebėjimas išmokti.

5 Gyvuliukai, kuriems buvo įvesta 1-me pavyzdyje nurodyto junginio 15 mg/kg dozė, pilnai išlaikė sugebėjimą, pasiektą pasibaigus vienos savaitės apmokymo periodui, net 6 savaites po vaisto naudojimo nutraukimo. Pagal

10 minėtų bandymų rezultatus, šio išradimo junginiai leidžia pasiekti ypatingai didelį sugebėjimo išmokti efektą, šis efektas yra labai didelis ir platus, bei pasiekiamas dėl kitokio veikimo mechanizmo, palyginus su amfetamino veikimo mechanizmu.

15 **II.3. Antagonizmo depresijai, sukeltai tetrabenazino poveikio, nustatymas žiurkių apmokymo bandymuose**

a) **Šokinėjimo testas** (pagal J. Knoll: *Arzneimittel Forschung*, 8, 339 (1958); 9, 633 (1959))

20 Įtvirtintas sąlyginis refleksas, pasiektas šokinėjimo bandymuose, nėra inhibuojamas I bendros formulės junginių, netgi esant jų didelėms dozėms. (Pavyzdžiui, 7-me pavyzdyje nurodyto junginio 15 mg/kg dozei). Toks

25 refleksas gali būti pilnai nuslopintas tik didelėmis (5 mg/kg) tetrabenazino dozėmis; tetrabenazino depresiniam efektui gali efektyviai trukdyti 7-me pavyzdyje nurodytas junginys, esant 15 mg/kg dozei.

30 **b) Šaudyklės tipo kameros testas** (pagal B. Knoll, J. Knoll: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 34, 17-23 (1982))

Pagal šio bandymo duomenis, depresijas, sukeltas tetrabenazino, galima eliminuoti, panaudojant I bendros

35 formulės junginius. 2-je lentelėje duotos skaitmeninės reikšmės, gautos eilėje bandymų, atliktų naudojant 7-me pavyzdyje nurodytą junginį.

Analogiški rezultatai gaunami ir naudojant 4 ir 12 pavyzdžiuose nurodytus junginius.

2 lentelė

5

| Apmokymas   |   | Atsakas į stimulą |       |        |       |
|-------------|---|-------------------|-------|--------|-------|
|             |   | F+                | f+    | f-     | IR    |
| 1           | 2 | 3                 | 4     | 5      |       |
| 1-ma diena  | C | 29,67             | 51,67 | 18,67  | 9,25  |
|             |   | ±6,31             | ±6,62 | ±7,96  | ±2,39 |
|             | T | 9,58              | 31,26 | 59,17  | 10,25 |
|             |   | ±3,74             | ±9,20 | ±11,68 | ±2,45 |
|             | V | 34,60             | 49,80 | 16,40  | 10,50 |
|             |   | ±7,00             | ±7,08 | ±10,18 | ±2,05 |
| 2-ra diena  | C | 53,33             | 25,25 | 21,42  | 11,00 |
|             |   | ±9,87             | ±6,01 | ±10,84 | ±2,51 |
|             | T | 8,50              | 30,75 | 60,75  | 8,33  |
|             |   | ±3,68             | ±9,81 | ±11,81 | ±2,34 |
|             | V | 62,20             | 21,00 | 16,80  | 14,70 |
|             |   | ±11,39            | ±7,17 | ±11,45 | ±5,27 |
| 3-čia diena | C | 58,25             | 31,17 | 10,58  | 13,83 |
|             |   | ±10,43            | ±8,35 | ±6,46  | ±4,00 |
|             | T | 11,42             | 15,83 | 72,75  | 4,67  |
|             |   | ±4,94             | ±6,14 | ±11,10 | ±1,23 |
|             | V | 69,20             | 9,80  | 21,00  | 21,30 |
|             |   | ±11,65            | ±3,17 | ±12,51 | ±7,50 |
| 4-ta diena  | C | 66,00             | 28,83 | 5,17   | 13,25 |
|             |   | ±8,97             | ±8,14 | ±4,09  | ±5,80 |
|             | T | 9,8               | 17,83 | 73,08  | 4,50  |
|             |   | ±4,02             | ±6,81 | ±10,63 | ±1,31 |
|             | V | 64,90             | 17,70 | 17,40  | 14,30 |
|             |   | ±10,92            | ±5,21 | ±11,66 | ±5,06 |
| 5-ta diena  | C | 72,25             | 23,33 | 4,52   | 12,83 |
|             |   | ±7,60             | ±6,62 | ±3,60  | ±4,06 |
|             | T | 17,67             | 12,58 | 69,75  | 6,92  |
|             |   | ±8,10             | ±4,03 | ±11,64 | ±1,90 |
|             | V | 76,10             | 8,50  | 15,40  | 16,80 |
|             |   | ±11,29            | ±2,33 | ±10,31 | ±5,78 |

- C - kontrolinis bandymas (fiziologinis natrio chlorido tirpalas, kasdien, po oda, N = 12);
- 5 T - 0,5 mg/kg tetrabenazino, po oda, kasdien, N= 12;
- V - 0,5 mg/kg tetrabenazino - 10 mg/kg 7-me pavyzdyje nurodyto junginio, po oda, kasdien, N = 12;
- 10 F+ - % gyvuliukų, įgijusių sąlyginį refleksą;
- f+ - % gyvuliukų, reaguojančių į nestandartinį signalą;
- f- - % gyvuliukų, nereaguojančių net į nestandartinį dirgiklį;
- 15 IR - reakcijų į tarpinį signalą skaičius.

#### II.4. Efekto į žiurkių judrumą nustatymas

- 20 Bandymai atliekami šaudyklės tipo kameroje be srovės ir šviesos. 30 minučių prietaisu registruojama ir sumuojama spontaninių bėgiojimų nuo vienos kameros sienelės iki kitos skaičius. Bandymas atliekamas su grupe gyvuliukų, kurioje yra SFY rasės 112 abiejų lyčių žiurkių,
- 25 sveriančių po 180 -200 g. Prieš bandymą žiurkėms suleidžiama po oda tiriamas I bendros formulės junginys su tetrabenazinu ir desmetilipraminu (DMI), naudojamų palyginimui.
- 30 Pagal šio bandymo duomenis, 4-to ir 7-to pavyzdžių junginiai nepadidina judrumo, kai jų dozės yra 10 mg/kg, tuo tarpu junginiai, nurodyti 4, 6 ir 12 pavyzdžiuose, šiek tiek padidina judrumą. Judrumo padidėjimo efektą, sukeltą 1 mg/kg dozės tetrabenazino, žymiai mažina junginys,
- 35 nurodytas 7-me pavyzdyje, kurio dozė yra 2,5 mg/kg, ir visiškai eliminuoja junginys, aprašytas 1-me pavyzdyje, esant 1 mg/kg dozei. Iš bandymų nustatyta, kad

DMI turi greičiau savaiminį inhibitorinį efektą, negu antagonistinį poveikį į tetrabenazino sukeltą judrumo depresiją.

- 5     **II.5. Įtakos į metabolizmą nustatymas bandymuose su žiurkėmis** (pagal B. Issekutz, B. Issekutz, Jr.: Naumiyn. Schiedeberg, Z. Arch. Pharmac., 306 (1942))

10     Šiame bandyme I bendros formulės junginiai žymiai mažiau greitina medžiagų apykaitą ir veikia žymiai trumpesnį laiką, negu amfetaminas arba 1-deprenilas.

**II.6. Įtakos į maisto sunaudojimą nustatymas bandymuose su žiurkėmis**

15

Peroralinis arba poodinis įvedimas sotiems, gerai maitinamiems gyvuliukams 7-me pavyzdyje nurodyto junginio, kurio dozė yra 15 mg/kg, nekeičia jų sunaudojamo maisto kiekio (amfetaminas, jau esant 1 mg/kg dozei, 20     sukelia anoreksiją). Esant analogiškai dozei, šis junginys neturi įtakos į žiurkių, kurioms nebuvo duota būti 96 valandas, maisto sunaudojimą, tuo tarpu amfetaminas, esant 2-5 mg/kg dozei, pilnai slopina bado jausmą 3-4 valandas.

25

1-me ir 12-me pavyzdžiuose nurodyti junginiai, esant 5 mg/kg dozei, turi bado jausmą slopinantį efektą, kuris apytikriai identiškas efektui, sukeltam amfetamino, kurio dozė buvo 0,5 mg/kg, pirmos valandos bėgyje. 30

**II.7. <sup>3</sup>H-noradrenalino sugėrimo nustatymas žiurkių kortekso supernatante (in vivo)**

35     Korteksas (smegenų žievė) homogenizuojama 0,32 M sacharozės tirpale, panaudojant teflono puoduką, ląstelių branduoliai nusodinami centrifūguojant (1000 g) 0°C tem-

- peratūroje 20 minučių. Bandymams naudojamas virš nuosėdų esantis skystis (supernatantas). Sugėrimo procesas atliekamas Krebso-Heinseleit'o tirpale, prisotintame karbogenu, esant galutiniam 1 ml tūriui ir  $^3\text{H}$ -noradrenalino koncentracijai  $5 \cdot 10^{-8}$  M. Predinkubavimo ir inkubavimo operacijos atliekamos  $37^\circ\text{C}$  temperatūroje po 5 minutes. Reakcija nutraukiama, pridedant 4 ml ledu atšaldyto Krebso tirpalo, ir audinys atskiriamas GF/B-filtravimu. Santykinis sugėrimas nustatomas, panaudojant  $10^{-4}$  M nizoksetino tirpalą  $37^\circ\text{C}$  temperatūroje. GF/B-filtravimo popieriaus radioaktyvumas nustatomas, matuojant skysčio scintiliacijos toluolo-PPO-POPOP-tritono mišinyje.
- 15 Gauti rezultatai parodyti 3-je lentelėje.

## 3 lentelė

| Junginys                 | IC <sub>50</sub> (M)         |
|--------------------------|------------------------------|
| DMI                      | $10^{-9} - 5 \times 10^{-9}$ |
| 1-mo pavyzdžio junginys  | $10^{-9} - 5 \times 10^{-8}$ |
| 7-to pavyzdžio junginys  | $5 \times 10^{-7}$           |
| 12-to pavyzdžio junginys | $1 \times 10^{-7}$           |
| 1-deprenilas             | $7 \times 10^{-6}$           |

- 20 Dopamininį poveikį sustiprinančio efekto nustatymas, panaudojant izoliuotus žiurkių smegenų dryžuotųjų kūnų **preparatus** (pagal Kerecsen et al: Chromatografy, the State of the Art, (Eds. Kalasz, ETTre) Akademiai Kiado Budapest (1985) p. 195-203).

25

Atliekant ex vivo bandymus su gyvuliukais, 3 savaites jiems buvo įvedinėjami junginiai, ir praėjus 2 valandoms po paskutinės injekcijos, išimamas organas. Gauti rezultatai susumuoti 4-je ir 5-je lentelėse.

**4 lentelė**

Dopamino (DA) ir DOPAC koncentracijų pakitimas vonioje su organu, in vitro (pmoliai.g<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>)

5

| Tiriamas junginys  | Dozė | DA               | DOPAC            |
|--------------------|------|------------------|------------------|
| Kontrolė           | -    | 91               | 258              |
| 7-to pvz. junginys | 0,3  | 214 <sup>x</sup> | 172 <sup>x</sup> |
|                    | 1,0  | 366 <sup>x</sup> | 190 <sup>x</sup> |
|                    | 3,0  | 290 <sup>x</sup> | 331 <sup>x</sup> |
|                    | 10,0 | 477 <sup>x</sup> | 537 <sup>x</sup> |

**5 lentelė**

Dopamino (DA) ir DOPAC koncentracijų pakitimas vonioje su organu, ex vivo (pmoliai g<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>)

10

| Tiriamasis junginys | Paros dozė | DA               | DOPAC |
|---------------------|------------|------------------|-------|
| Kontrolė            | -          | 91               | 258   |
| 7-to pvz. junginys  | 0,25       | 257 <sup>x</sup> | 222   |
|                     | 5,0        | 189 <sup>x</sup> | 223   |

\* = statistiškai reikšmingas skaičius

15

**II.8. Staigus toksiškumas (bandymai su žiurkėmis)**

Bandymų rezultatai duoti 6-je lentelėje.

6 lentelė

| Tiriamasis junginys,<br>pavyzdžio Nr. | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |                       |            |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------|
|                                       | intraveninis             | poodinis              | per gerkle |
| 1                                     | 27                       | 50                    | 270        |
| 2                                     | -                        | 135                   | -          |
| 3                                     | 50                       | 200 (0 %)             | -          |
| 4                                     | -                        | 75 (0 %) <sup>*</sup> | -          |
| 5                                     | -                        | 140                   | -          |
| 6                                     | -                        | 150 (0 %)             | -          |
| 7                                     | 40                       | 140                   | 300        |
| 8                                     | -                        | 200 (20 %)            | -          |
| 9                                     | 46                       | 195                   | -          |
| 10                                    | -                        | 160                   | -          |
| 11                                    | 18                       | 175                   | -          |
| 12                                    | -                        | 110                   | -          |
| 13                                    | 16                       | 25 <sup>*</sup>       | -          |
| 14                                    | -                        | 50 (0 %) <sup>*</sup> | -          |

<sup>\*</sup> = koncentruotesnio tirpalo pagaminti negalima.

5

**II.9. Noradrenalino išskyrimo tiramino poveikyje inhibavimo efekto nustatymas, panaudojant triušių plaučių arterijos preparatą (in vitro) (pagal; J. Knoll: J. Neural. Transm., 43, 177 (1978))**

10

Tyrimo metodika susideda iš šių stadijų:

1) Nustatoma tiramino kontrolinė kreivė kumuliatyvinio dozavimo sąlygomis (tiramino dozės; 1, 3, 8, 18 mg/kg).

15 2) Plaunama 20 minučių ir vėl nustatoma tiramino kreivė.

- 3) Panaudojant vienkartinę tiriamo I formulės junginio dozę, per 30 min. nureguliuojama pusiausvyra.
- 4) Nustatoma tiramino kreivė, esant tiriamam junginiui, pagal 1 p. duotą aprašymą.
- 5) Plaunama 20 minučių ir vėl nustatoma tiramino kreivė.

Duomenys pateikti 7-je lentelėje.

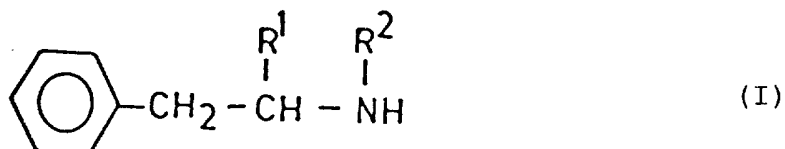
7 lentelė

10

| Tiriamas junginys, Inhibuojanti koncentracija, IC <sub>50</sub> (M) |                       | R <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|
| 1                                                                   | 1,22x10 <sup>-6</sup> | 0,77           |
| 2                                                                   | 7,47x10 <sup>-6</sup> | 0,78           |
| 3                                                                   | 3,68x10 <sup>-7</sup> | 0,77           |
| 4                                                                   | 7,47x10 <sup>-6</sup> | 0,80           |
| 5                                                                   | 4,80x10 <sup>-7</sup> | 0,81           |
| 7                                                                   | 8,46x10 <sup>-7</sup> | 0,61           |
| 8                                                                   | 5,75x10 <sup>-7</sup> | 0,94           |
| 9                                                                   | 1,89x10 <sup>-6</sup> | 0,7            |

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

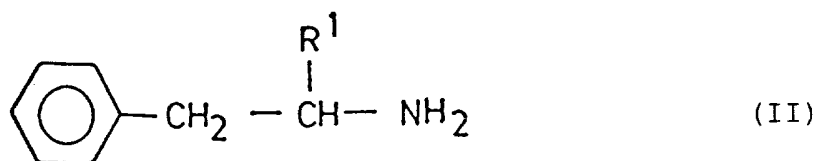
1. Fenilalkilaminų, kurių bendra formulė (I):



10

kurioje  $\text{R}^1$  yra tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 1-8 C-atomus; fenilalkilas, turintis 7-10 C-atomų; fenilas arba cikloalkilas, turintis 3-8 C-atomus;  $\text{R}^2$  yra tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 1-8 C-atomus; alkilas, turintis 1-8 C-atomus, kuriame yra pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, turinti 1-4 C-atomus; alkilas, turintis 3 C-atomus ir fenilo pakaitą, arba cikloalkilas, turintis nuo 3 iki 8 C-atomų, su sąlyga, kad  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  kartu turi mažiausiai 5 C-atomus ir tuo atveju, jeigu  $\text{R}^1$  yra etilas,  $\text{R}^2$  negali būti izobutilas, ir šių junginių druskų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad fenilizopropilaminas, kurio formulė (II):

25



30

veikiamas junginiu, kurio bendra formulė (III):

35



kur  $R^1$  yra toks, kaip nurodyta aukščiau, A yra deguonis arba X, ~~.....~~ ženklas žymi viengubą arba dvigubą jungtį, X yra halogenas arba sulforūgšties esterio liekana,  $R^3$  yra vandenilis arba  $C_1-C_7$  alkilas, kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksi-

5 grupė, turinti 1-4 C-atomus, arba vienas arba dvi fenilo grupės,  $R^4$  yra vandenilis arba  $R^3$  ir  $R^4$  kartu gali sudaryti cikloalkilo žiedą, susidedantį iš 3-8 C-atomų.

10 2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad amino, kurio bendra formulė (II), reakcija su ketonu, kurio bendra formulė (IV):

15



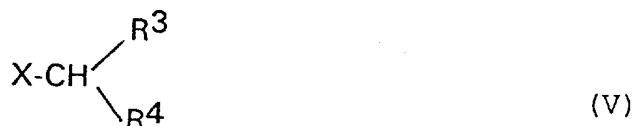
20

kurioje  $R^1$ ,  $R^3$  ir  $R^4$  turi 1 punkte nurodytas reikšmes, arba su aldehidu atliekama žinomomis reakcijos sąlygomis, dalyvaujant reduktoriams, geriausiai aliuminio amalgamai, dujiniam vandeniliui ir metaliniam katalizatoriui, arba šarminio metalo borhidridui, arba natrio ditionitui.

25

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atliekama amino, kurio bendra formulė (II),

30 reakcija su junginiu, kurio bendra formulė (V):



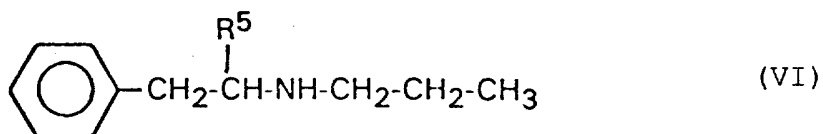
35

kur  $X$ ,  $R^3$  ir  $R^4$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, panaudojant rūgštis surišanti reagentą, geriausia amino perteklių, organinę arba neorganinę bazę, arba bazinį jonitą.

5

4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunami junginiai, kurių bendra formulė (VI):

10



15

kur  $R^5$  yra alkilas, turintis 2-4 C-atomus.