

(19)



(10) **LT 3531 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3531**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 211/45,
C07C 211/50,
C07C 211/52,
C07C 211/54,
C07C 215/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP879**

(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 4830945, 1990 09 10**

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

(72) Išradėjas:

**Jozsef Knoll, HU
Antal Simay, HU
Eva Szinnyeı, 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 biogeninių aminų neuroninio sugėrimo inhibavimo.

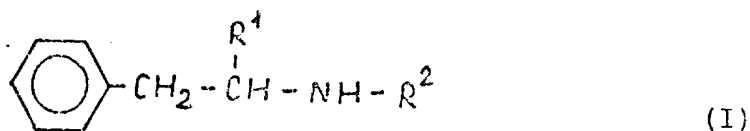
Šis išradimas priskiriamas organinės sintezės sričiai ir yra susijęs su naujų fenilalkilaminų, pasižyminčių biologiniu aktyvumu ir naudojamų kaip veiklioji medžiaga farmaciniuose preparatuose, stimuliuojančiuose centrinę nervų sistemą, gavimu. Naujieji šio išradimo fenilalkilaminai veikia organizmą daugiausia 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 susiveda į katecholaminų (pirmiausia noradrenalino) išskyrimą iš neuronų plazminių atsargų. Analogiškomis savybėmis pasižymi kiti neendogeniniai fenilalkilaminai (pavyzdžiui, amfetaminas ir metamfetaminas). Be to, noradrenalino ir (priklausomai nuo dozės) kitų parduodamų aminų (pavyzdžiui, serotonino) išskyrimo efektas dėl metabolinių priežasčių yra stiprus ir ilgai trunkantis. Metamfetaminas taip pat žymiai inhibuoja netiesioginio poveikio endogeninių simpatomimetinių aminų neuroninį sugėrimą, tačiau šį efektą in vivo sąlygomis pilnai slopina noradrenalino išsiskyrimas.

Tokio poveikio fenilalkilaminai aprašyti Didžiosios Britanijos patente A 967 871, JAV patentuose A 3 485 926, A 4 025 624, A 4 404 222, Vokietijos patente B 1 227 447 bei J.C. Duncan et. el Drug Metab. Disp., 1983, 11(1), 15-20. Fenilalkilaminų gavimo būdai taip pat aprašyti H.-G. Boit, Beilst. Handbuch der Org. Chem., 4 ed., vol 12, suppl. vol. 3, 1973, p.2668-2671, 2717, 2748, 2760, 2761; R. Luckenbach, Beilst. Handbuch der Org. Chem., 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 dominanti efektą, būtent perduodamų aminų išsiskyrimo indukavimo efektą ir, antra vertus, tai gali selektyviai sustiprinti iki šiol subordinuota minėtos junginių grupės efektą (t.y. simpatomimetinių aminų neuroninį sugėrimą). Taigi gali būti gauti stimulatoriai, charakterizuojami nauju veikimo spektru.

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



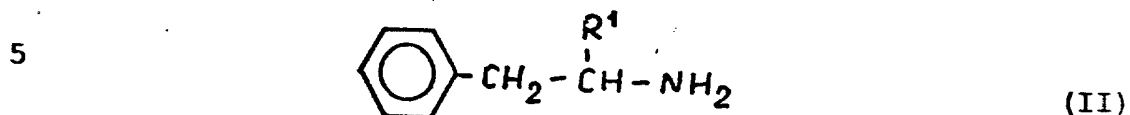
kurioje R^1 ir R^2 yra

R^1 - tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 2-8 C-atomus; fenilalkilas, turintis 7-10 C-atomus; fenilas arba cikloalkilas, turintis nuo 3 iki 8 C-atomų;

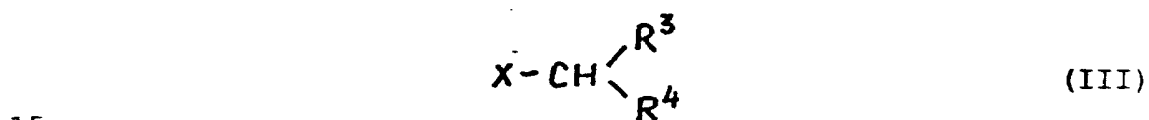
R^2 - tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis 1-8 C-atomus; alkilas, turintis 1-8 C-atomus; kuriame yra pakaitai, tokie kaip halogenas, hidroksilas, alkoksigrupė, turinti 1-4 C-atomus; alkilas, turintis 3 C-atomus ir fenilo pakaitą; arba cikloalkilas, turintis 3-8 C-atomus, su sąlyga, kad R^1 ir R^2 kartu sudaro mažiausiai 5 C-atomus, ir jeigu R^1 - etilas, tai R^2 nėra izobutilas,

ir jų druskas.

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



10 su junginiais, kurių bendra formulė (III),



kurioje X - halogenas arba sulforūgšties esterio grupė;

20 R^3 - 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;

R^4 - vandenilis, arba

30 R^3 ir R^4 kartu sudaro cikloalkilo žiedą sudarytą iš 3-8 C-atomų,

ir po to, jeigu pageidautina, I formulės junginiai paverčiami organinių ir 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.

Minėta alkilinio reakcija geriausia atlikti, dalyvaujant rūgštis surišančiam reagentui. Tam tikslui galima panaudoti pradinio amino perteklių arba pridėti organinės arba neorganinės bazės (pavyzdžiui, trietilamino arba kalio karbonato); taip pat galima panaudoti bazinio tipo jonitines dervas.

I bendros formulės junginiai, gauti pagal šiame išradime siūlomą būdą, 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 panašiai).

I bendros formulės junginius galima išskirti iš jų adityvinių druskų įprastais metodais. I bendros formulės junginiai ir jų adityvinės biologiškai tinkamos druskos gali būti panaudoti, kaip veiklioji medžiaga, gaminant farmacinės kompozicijas, skirtas žmonėms.

Minėtos farmacinės kompozicijos naujųjų junginių pagrindu gali būti pagamintos farmacijos pramonėje žinomais metodais. Veiklioji medžiaga gali būti panaudojama įprastomis dozavimo formomis (pavyzdžiui, tablečių, piliulių, dražė, kapsulių, preparatų, skirtų injekcijoms, ir panašioje formoje). I minėtas farmacinės kompozicijas gali įeiti nešėjai, priedai, tepalai, užpildai, pagalbiniai priedai ir pan.

Junginiai, kurių bendra formulė (I), pastebimai inhibuoja tiramino inicijuojamą noradrenalino išskyrimą iš neuronų plazminių porų, nes inhibuojamas tiramino sugėrimo procesas. Priešingai žinomiems fenilalkilaminams, I bendros formulės junginiai neturi noradrenalino išskyrimo efekto. Šalia to, I formulės junginiai

5 labai slopina noradrenalino ir dopamino neuroninių sugėrimą, žymiai sustiprindami katecholaminerginį poveikį, bet skirtingai nuo amfetamino ir metamfetamino, neturi įtakos į serotonerginį poveikį, netgi įvedus juos į organizmą didelėmis dozėmis.

10 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 ir yra mažai toksiški.

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

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

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

35

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

5

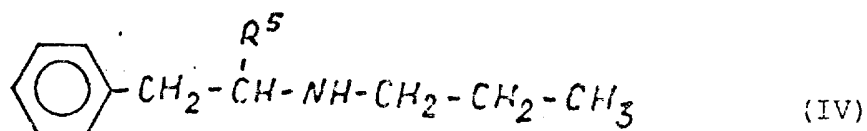
Dėl mažo I bendros formulės junginių toksiškumo jie gali būti naudojami vaikų gydymui, atitinkamai perskaičiavus dozę.

10

Tinkamiausia veterinarinė dozė yra 2-3 mg/kg/

Junginiai, kurių bendra formulė (IV):

15



20

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

sudaro I bendros formulės junginių pogrupę ir yra ypatingai tinkami.

25

Žemiau duodami pavyzdžiai, kurie neriboja išradimo apimtį ir apibrėžties.

1 pavyzdys

30

16,3 g (0,1 molio) 1-fenil-2-pentilamino ištirpinama 130 ml etilacetato, pridedama 80 g K_2CO_3 ir į mišinį sulašinama 12,3 g (0,1 molio) izopropilbromido. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 8 valandas, nufiltruojama neorganinė druska ir filtratas valomas, panaudojant aktyvuotą anglį. Po to filtratas nugarinamas, liekana tirpinama etilo alkoholyje, turinčiame druskos rūgštį, ir gautas tirpelas vėl nugarinamas.

35

Perkristalinius iš etanolio ir etilo eterio mišinio, gaunama 17,5 g (72%) N-izopropil-1-fenil-2-pentilamino hidrochlorido, kurio lyd. temp. yra 136-139°C.

5 **2-14 pavyzdžiai**

Žemiau lentelėje duoti junginiai gaunami pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

10 **15 pavyzdys**

16,6 g (0,14 molio) 1-fenil-2-butilamino ištirpinama 70 ml benzolo ir į mišinį sulašinama 2,96 g (0,01 molio) etil-p-toluolsulfonato (lyd. temp. 34°C), ištirpinto 20 ml benzolo. Reakcijos mišinys virinamas 3 valandas ir nugarinamas. Liekana tirpinama benzole, plaunama natrio šarmo tirpalu ir vandeniu (po 2 karus). Benzolo ekstraktai džiovinami ir koncentruojami. Pradinių medžiagų perteklius pašalinamas, distiliuojant vakuume 122-124 °C/10 Hg mm. Liekana tirpinama etanolyje, pridedama druskos rūgšties ir, nusodinant susidariusią druską dietilo eteriu, gaunama 15,4 g N-etil-1-fenil-1-butilamino hidrochlorido. Lyd. temp. 145-147°C.

25 **II. Biologiniai pavyzdžiai**

II.1. Noradrenalino išsiskyrimo efekto nustatymas in vivo bandymuose su katėmis

30 Anestezuotos katės mirksėjimo plėvelės būseną buvo pastoviai registruota auktotoniniu registruojančiu kimgrafu. 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

Pav. Nr.	R ¹	R ²	Vir. temp., °C/Hg mm	n _D ²⁰	Rūgštis druskai gauti	Lyd. temp. °C	Kristalinimo tirpiklis
2	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	112-120/7	1,5030	HCl	122-124	etanolis-eteris
3	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	100-110/0,5	1,5173	(COOH) ₂	144-146	etilacetatas
4	C ₅ H ₆	n-C ₃ H ₇	-	-	HCl	229-231	etanolis-eteris
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	171-173/1	1,5471	HCl	121-131	etanolis-eteris
6	C ₆ H ₅ CH ₂	n-C ₃ H ₇	-	-	HCl	174-176	etanolis-eteris
7	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	84-88/0,5	1,4956	HCl	98-100	etilacetatas
8	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	-	-	HBr	94-96	etilacetatas
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	HCl	145-147	etanolis-eteris
10	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	137-140/1	1,5160	HCl	202-203	acetonas-etanolis
11	C ₃ H ₇	CH ₃	47-50/15	1,4203	HCl	125,5	etanolis-eteris
12	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	-	-	HCl	78-80	etilacetatas
13	C ₄ H ₉	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	-	-	HCl	174-176	etilacetatas
14	C ₆ H ₁₃	C ₃ H ₇	118-126/0,2	-	(COOH) ₂	118-120	izopropanolis

junginiais, jokio mirksėjimo plėvelės susitraukimo nepastebėta. Metodika iš: J. Knoll, Monoamine Oxidase and its Inhibition (Eds Wolstenholme and Knight), Elsevier, 1976, p. 131.

5

II.2. Psichostimuliuojančio efekto nustatymas bandymuose su žiurkėmis

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

10

Atliekant šį bandymą, nedidelės amfetamino dozės (iki 1-2 mg/kg) pagerina, o didesnės amfetamino dozės (daugiau kaip 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).

15

20

b) Šaudyklės tipo kameros testas (B. Knoll, J. Knoll: Pol. Pharmacol. Pharm., 34, 11-23 (1982)).

25

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.

30

35

Kasdien įvedant į organizmą 0,6 mg/kg 4-me pavyzdyje aprašyto junginio, galima žymiai padidinti sugebėjimą,

palyginus su kontroliniu bandymu, o bendro judrumo padidėjimo požymių nepastebima.

2-me pavyzdyje aprašytas junginys sustiprino apmokymo
5 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 tar-
pinius signalus galima laikyti vidutiniais, jei pri-
10 imamas dėmesin ypatingai aukštas sugebėjimas išmokti.
Gyvuliukai, kuriems buvo įvesta 2-me pavyzdyje aprašyto
junginio 15 mg/kg dozė, pilnai išlaikė sugebėjimą,
pasiektą pasibaigus vienos savaitės apmokymo periodui,
net per 6 savaites po vaisto naudojimo nutraukimo.
15 Pagal minėtų bandymų rezultatus, šio išradimo junginiai
leidžia pasiekti ypatingai didelį sugebėjimo išmokti
efektą, be to, šis efektas yra labai didelis ir platus,
bei pasiekiamas dėl kitokio veikimo mechanizmo, paly-
ginus su amfetamino mechanizmu.

20

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

a) Šokinėjimo testas (pagal J. Knoll, B. Knoll:
25 Arzneimitell Forschung, 8, 339 (1959); 9, 633 (1959))

Įtvirtintas sąlyginis refleksas, pasiektas šokinėjimo
bandymuose, nėra inhibuojamas I bendros formulės jun-
ginių, netgi esant jų didelėms dozėms. (Pavyzdžiui,
30 7-me bandyme aprašyto junginio 15 mg/kg dozei). Toks
refleksas gali būti pilnai nuslopintas tik didelėmis
(5 mg/kg) tetrabenazino dozėmis; tetrabenazino de-
presiniam efektui gali efektyviai trukdyti 7-me pa-
vyzdyje aprašytas junginys, esant 15 mg/kg dozei.

35

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

5 Pagal šio bandymo duomenis, depresijas, sukeltas tetra-
benazino, galima eliminuoti, panaudojant I bendros for-
mulės junginius. 2-je lentelėje duotos skaitmeninės
reikšmės, gautos eilėje bandymų, atliktų naudojant 7-me
pavyzdyje aprašytą junginį.

Analogiškai rezultatai gaunami ir naudojant 2 ir 12 pa-
vyzdžiuose aprašytus junginius.

10 **2 lentelė**

Apmokymas		Atsakas į stimulą			
		F+	f+	f-	IR
1-ma diena	C	29,67	51,67	18,67	9,25
		±6,31	±6,62	±7,96	±2,39
	T	9,58	31,25	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-ame pavyzdyje aprašyto junginio, po oda, kasdien, N = 12;

10 F+ - % gyvuliukų, igijusių sąlyginį refleksą'

f+ - % gyvuliukų, reaguojančių į nestandartinį dirgiklį;

15 f- - % gyvuliukų, nereaguojančių net į nestandartinį dirgiklį;

IR - reakcijų į tarpinį signalą skaičius

20 II.4 Efekto į žiurkių judrumą nustatymas

Bandymai atliekami 30 minučių laikotarpyje šaudyklės tipo kameroje be srovės ir šviesos. Prietaisu re-

gistruoja ir sumuojama spontaninių bėgiojimų nuo vienos kameros sienelės iki kitos skaičius. Bandymas atliekamas su grupe gyvuliukų, kurioje yra 112 SFY rasės abiejų lyčių žiurkių, sveriančių po 180-200 g.

5 Prieš bandymą žiurkėms suleidžiama po oda tiriamas I bendros formulės junginys kartu su tetrabenazinu ir desmetilimipraminu (DMI), naudojamų palyginimui.

Pagal šio bandymo duomenis, junginiai, aprašyti 2-me ir

10 7-me pavyzdžiuose, nepadidina judrumo, kai jų dozės yra 10 mg/kg, tuo tarpu junginiai, aprašyti 2, 6 ir 12 pavyzdžiuose, šiek tiek padidina judrumą. Judrumo padidėjimo efektą, sukeltą 1 mg/kg tetrabenazino dozės, žymiai mažina junginys, aprašytas 7-me pavyzdyje, kurio

15 dozė yra 2,5 mg/kg, ir visiškai eliminuoja junginys, aprašytas 2-me pavyzdyje, jau esant jo 1 mg/kg dozei. Iš bandymų nustatyta, kad DMI turi greičiau savaiminį inhibitorinį efektą, negu antagonistinį poveikį į tetrabenazino sukeltą judrumo depresiją.

20

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

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

II.6 Įtakos į maisto sunaudojimą bandymas su žiurkėmis

30

Peroralinis arba paodinis įvedimas sotiems, gerai maitinamiems gyvuliukams 7-me pavyzdyje aprašyto junginio, kurio dozė yra 15 mg/kg, nekeičia jų sunaudojamo maisto kiekio (amfetaminas, jau esant 1 mg/kg dozei, sukelia

35 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 jausmą 3-4 valandas.

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

II.7 ^3H -noradrenalino nustatymas žiurkių kortekso supernatante (in vivo)

Korteksas (smegenų žievė) homogenizuojama 0,32 M sacharozės tirpale, panaudojant teflono puoduką, ląstelių branduoliai nusodinami centrifuguojant (1000 g) 0°C temperatūroje 20 minučių. Bandymams naudojamas virš nuosėdų esantis skystis (supernatantas). Sugėrimo procesas atliekamas Krebso-Heinseleit'o tirpale, prisotintame karbogenu, esant galutiniam 1 ml tūriui ir ^3H -noradrenalino koncentracijai $5 \cdot 10^{-8}$ M. Predinkubavimo ir inkubavimo operacijos atliekamos 37°C temperatūroje po 5 minutes. Reakcija nutraukiama, pridėdant 4 ml ledu atšaldyto Krebso tirpalo, ir audinys atskiriamas GF/B-filtravimu. Santykinis sugėrimas nustatomas, panaudojant 10^{-4} M nizoksetino tirpalą 37°C temperatūroje. GF/G-filtravimo popieriaus radioaktyvumas nustatomas, matuojant skysčio scintiliacijas toluolo-PPO-POPOP-tritono mišinyje.

Gauti rezultatai parodyti 3-je lentelėje.

3 lentelė

Junginys	IC ₅₀ (M)
DMI	10 ⁻⁹ -5x10 ⁻⁹
4-to pavyzdžio junginys	5x10 ⁻⁸
7-to pavyzdžio junginys	5x10 ⁻⁷
14-to pavyzdžio junginys	1x10 ⁻⁷
1-deprenilas	7x10 ⁻⁶

5 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).

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

15 4 lentelė

Dopamino (DA) ir DOPAC koncentracijų pakitimas vonioje su organu, in vitro (pmoliai.g⁻¹min⁻¹)

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

5 lentelė

Dopamino (DA) ir DOPAC koncentracijų pakitimas vonioje su organu, ex vivo (pmoliai.g⁻¹min⁻¹)

5

Tiriamas junginys	Paros dozė	DA	DOPAC
Kontrolė	-	91	258
7-to pvz. junginys	0,25	257 [*]	222
	5,0	189 [*]	223

* = statistiškai reikšmingas skaičius

II.8 Staigus toksiškumas (bandymai su žiurkėmis)

10

Rezultatai duoti 6-oje lentelėje.

6 lentelė

Tiriamas junginys pavyzdžio Nr.	LD ₅₀ (mg/kg)		
	intraveninis	poodinis	per gerkle
2	27	50	270
1	-	135	-
3	50	200 (0 %)	-
4	-	75 (0 %) [*]	-
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 [*]	-
14	-	50 (0 %) [*]	-

15

* = koncentruotesnio tirpalo pagaminti negalima.

II.9 Noradrenalino išsiskyrimo tiramino poveikyje inhibavimo efekto nustatymas, panaudojant triušių plaučių arterijos preparatą (in vitro)

5 (pagal J. Knoll: J. Neural. Transm., 43, 177 (1978))

Tyrimo metodika susideda iš šių stadijų:

- 10 1) Nustatoma tiramino kontrolinė kreivė kumuliatyvinio dozavimo sąlygomis (tiramino dozės: 1, 3, 8, 18 mg/kg).
- 2) Plaunama 20 minučių ir vėl nustatoma tiramino kreivė.
- 3) Panaudojant vienkartinę I formulės tiriamo junginio dozę, per 30 minučių nureguliuojama pusiausvyra.
- 15 4) Nustatoma tiramino kreivė, esant tiriamam junginiui, pagal 1 p. duotą aprašymą.
- 5) Plaunama 20 minučių ir vėl nustatoma tiramino kreivė.

Gauti rezultatai pateikti 7-je lentelėje.

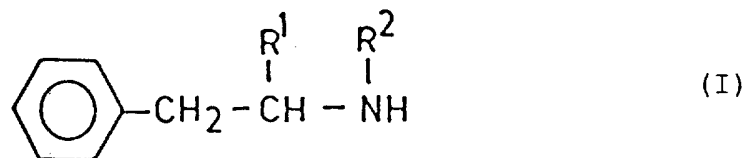
20 7 lentelė

Tiriamas junginys, pavyzdžio numeris	Inhibuojanti koncentracija, IC_{50} (M)	R^2
1	$1,22 \times 10^{-6}$	0,77
2	$7,47 \times 10^{-6}$	0,78
3	$3,68 \times 10^{-7}$	0,77
4	$7,47 \times 10^{-6}$	0,80
5	$4,80 \times 10^{-7}$	0,81
7	$8,46 \times 10^{-7}$	0,61
8	$5,75 \times 10^{-7}$	0,94
9	$1,89 \times 10^{-6}$	0,7

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

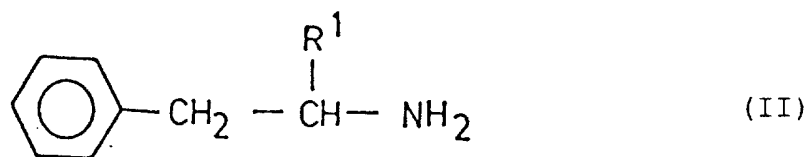
1. Fenilalkilaminų, kurių bendra formulė (I):

5



10 kurioje 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; R^2 yra tiesios arba šakotos grandinės
 15 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 R^1 ir R^2 kartu turi mažiausiai 5 C-atomus ir tuo
 20 atveju, jei R^1 yra etilas, 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 aminas, kurio bendra formulė (II):

25



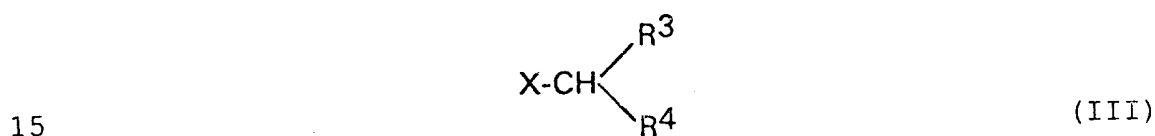
30 veikiamas junginiu, kurio bendra formulė (III):



35

kur R^1 yra toks, kaip nurodyta aukščiau, 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, alkoksigupė, turinti 1-4 C-atomus, arba viena arba dvi fenilo grupės, R^4 yra vandenilis arba R^3 ir R^4 kartu gali sudaryti cikloalkilo žiedą iš 3-8 C-atomų.

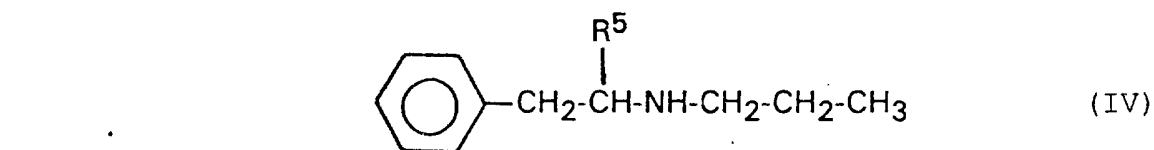
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad amino, kurio bendra formulė (II), reakcija su junginiu, kurio bendra formulė (III)



kur X, R^3 ir R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, atliekama, panaudojant rūgštį surišanti reagentą, geriausia amino perteklių, organinę arba neorganinę bazę arba bazinę jonitinę dervą.

3. 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 (IV):

25



kurioje R^5 - alkilas, turintis 2-4 C-atomus.

35