

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3598**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/47**
C07D 521/00

(21) Paraiškos numeris: **IP923**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 03**

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

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(31,32,33) Prioritetas: **PCT/US 90/03552, 1990 06 27, US**

(72) Išradėjas:

Russell Richard Lee Hamer, US
Grover Cleveland Helsley, US
Edward Joseph Glamkowski, US
Yulin Chiang, US
Brian Scott Freed, US
Barbara Elaine Kurys, US

(73) Patent savininkas:

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC., Route 202-206, North Somerville, NJ
08876, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

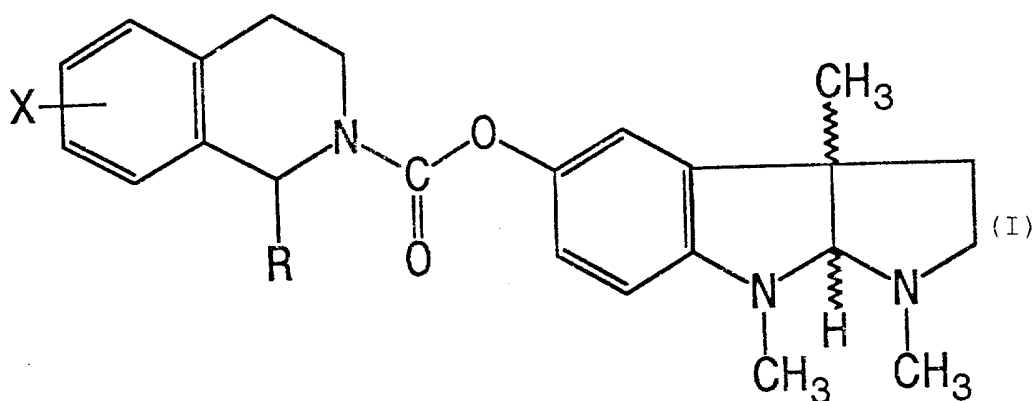
1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo-[2,3-b]indolo
tetrahidroizochinolinilkarbamatai

(57) Reферatas:

Aprašomi 1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indolo tetrahidroizochinolinilkarbamatai, turintys (I) formulę, kurioje R yra vandenilis ar žemesnis alkilas, X yra vandenilis, žemesnis alkilas, halogenas, žemesnis alkoksilas ar hidroksilas, kurie gali palengvinti atminties disfunkcijas, charakterizuojamas cholinerginiu deficitu.

Ši paraiška yra dalinis tęsinys ankstesnės paraiškos, serijos numeris 247826, užregistruotos 1988 metais rugsėjo 22 d., kuri yra dalinis tęsinys ankstesnės paraiškos, serijos numeris 049894, užregistruotos 1987 metais kovo 15 d., dabar tai JAV patentas 4791107, kuris yra dalinis tęsinys ankstesnės paraiškos, serijos numeris 885991, užregistruotos 1986 metais liepos 16 d., šiuo metu paliktos.

Dabartinis išradimas susijęs su 1, 2, 3, 3a, 8, 8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-6] indolo tetrahidroizochinolinilkarbamatais turinčiais formulę (I),



kurioje R yra vandenilis ar žemesnis alkilas; X-vandenilis, žemesnis alkilas, halogenas, žemesnis alkoksilas ar hidroksilas, kurie gali palengvinti atminties disfunkcijas, charakterizuojamas cholinerginiu deficitu, būdingu Alzheimerio ligai.

Nežiūrint kitų priimtų nuostatų ar pažymėjimų, toliau išvardinti apibrėžimai bus naudojami šioje specifikacijoje ir pateiktoje išradimo formulėje.

Terminas žemesnis alkilas reiškia nešakotą arba šakotą alkilo grupę su 1-6 anglies atomais. Žemesnio alkilo pavyzdžiai tai metilas, etilas, n-propilas, izo-propilas, n-butilas, izo-butilas, antr.-butilas, tret.-

butilas ir nešakotas arba šakotas grandies pentilas ir heksilas.

5 Terminas halogenas reiškia florą, chlorą, bromą ir jodą.

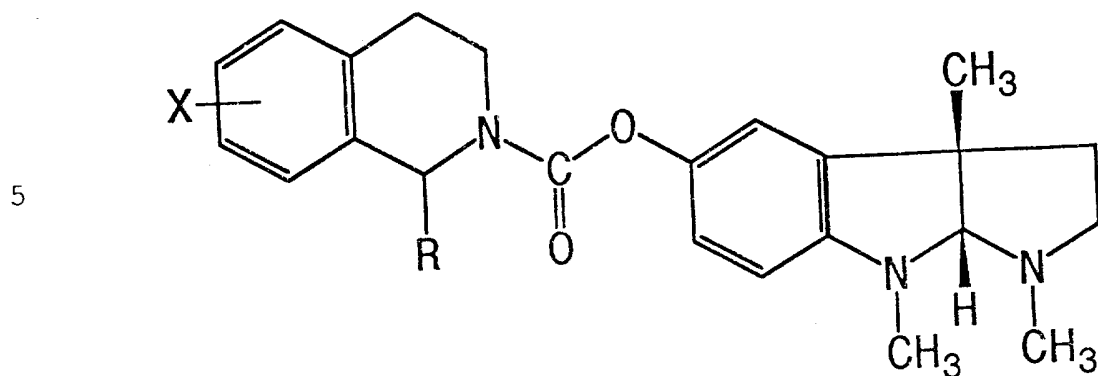
Šio išradimo junginiai gaunami panaudojant žemiau aprašytas sintezės stadijas. Aprašant sintezės stadijas, pažymėjimai X

10 ir R turės anksčiau duotas reikšmes iki atskiro nurodymo.

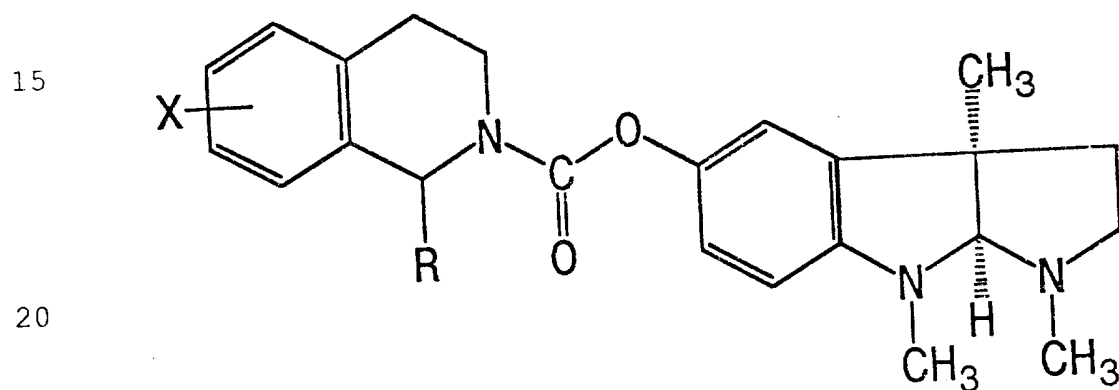
15 Struktūrinėse formulėse šio išradimo junginiai pavaizduoti storom linijom, išeinančiom iš 3a-anglies ir 8a-anglies atomų 1, 2, 3, 3a, 8, 8a,-heksahidropirol[2,3-b]indolo žiedo sistemoje, kurios žymi, kad du pakaitai yra virš trijų žiedų sistemos vidurinės plokštumos. Punktyrinės linijos žymi, kad du pakaitai
20 yra žemiau trijų žiedų sistemos vidurinės plokštumos, ir vingiuotos linijos žymi, kad du pakaitai yra abu virš minėtos vidurinės plokštumos arba žemiau jos.

25 Dėl konformacinių apribojimų du pakaitai 3a- ir 8a-pozicijose turi būti abu virš minėtos vidurinės plokštumos arba žemiau vidurinės plokštumos. Taigi, formulėje (I), pakaitai prie 3a- ir 8a-anglies atomų yra cis padėtyje, kadangi jie yra vienoje trijų žiedų sistemos pusėje. Kai minėti pakaitai yra abu virš trijų žiedų
30 sistemos vidurinės plokštumos, tai konfigūracija bus priskirta 3aS-cis, o kai abu pakaitai yra žemiau žiedo vidurinės plokštumos, tai konfigūracija bus vadinama 3aR-cis. Šie du konfigūracijų tipai yra pavaizduoti žemiau.

35



3aS-cis



3aR-cis

25 Šio išradimo tikslas yra paskelbti abu minėtus cis izomerus, būtent, 3aS-cis izomerą ir 3aR-cis izomerą, kiekvienam duotam junginiui ar struktūrinei formulei, turintiems anksčiau paminėtas vingiuotas linijas. Taip pat šio išradimo tikslas yra paskelbti visus 3aS-cis ir
30 3aR-cis izomerų mišinius, įskaitant ir raceminį mišinį (kur santykis 3aS-cis:3aR-cis lygus 1:1).

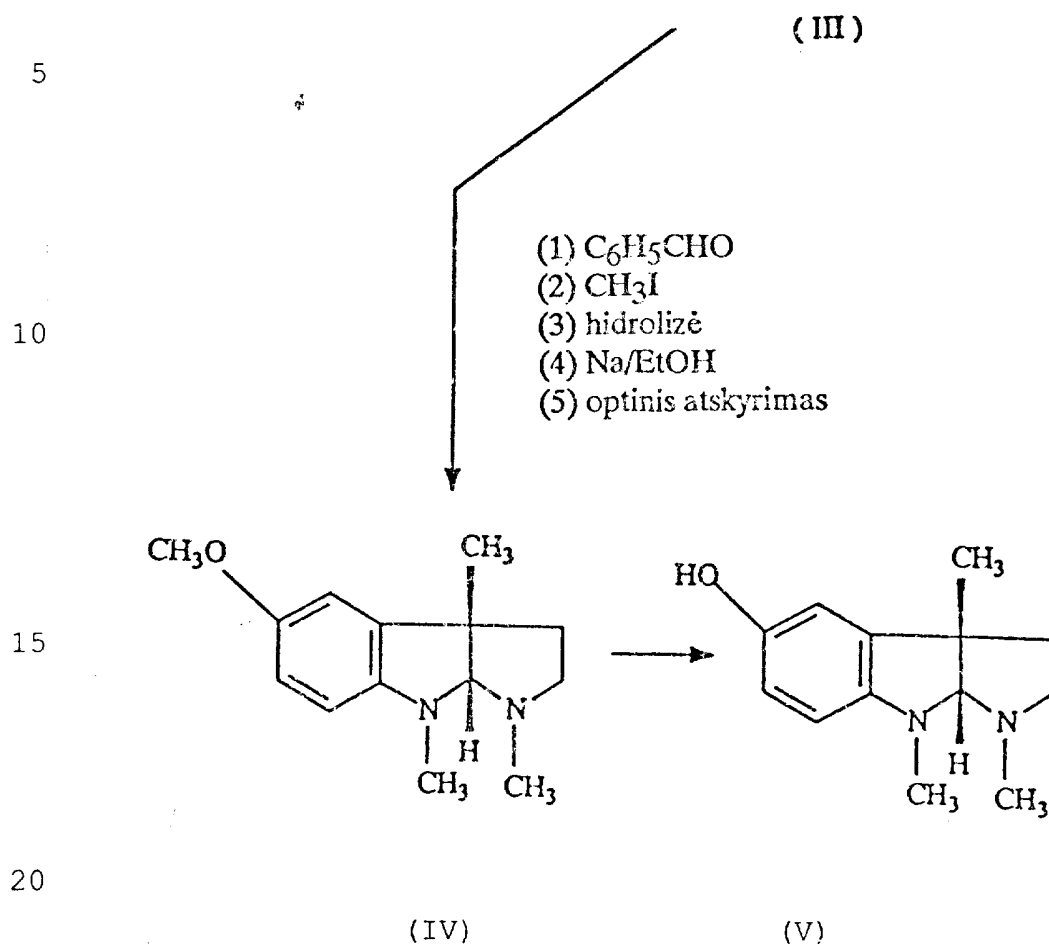
STADIJA A

35 Panaudojus sintezės schemą pateiktą darbe Julian et al., J. Chem. Soc., 1935, 563-566 ir 755-757 iš II formulės junginio galima gauti IV ir V formulių junginius.

5



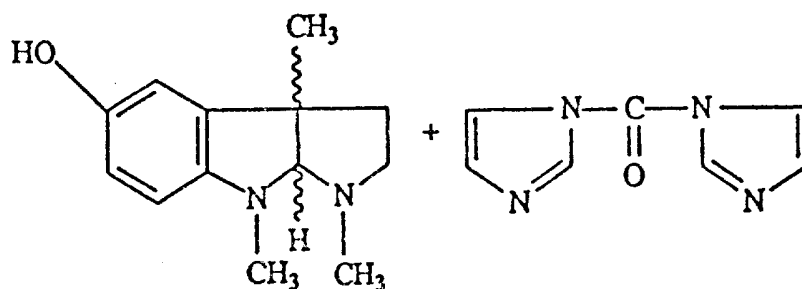
35



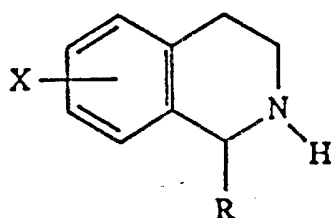
Jei aukščiau pavaizduotoje sintezės schemoje junginio III virtimas junginiu IV vyksta be optinio atskyrimo stadijos, tai gaunamas raceminis junginys. Minėtas raceminis junginys yra mišinys 50:50 junginio IV ir jo 3aR-cis izomero, ir gali būti panaudotas ruošiant raceminį mišinį, turintį junginį V.

30 STADIJA B

Junginiui Va, STADIJOJE A, leidžiama reaguoti su 1,1'-karbonildiimidazolu, ir gautas produktas reaguoja su VI formulės aminu, kad gautume I junginį.



(Va)



(VI)



(I)

Minėta reakcija tarp Va junginio ir 1,1'-karbonildiimidazolo yra paprastai atliekama ruošiant degazuotą junginio Va tirpalą tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, pridedant 1,1'-karbonildiimidazolą į tirpalą ir maišant tirpalą kambario temperatūroje tam tikrą laiką, apie vieną valandą. Minėta karbamacijos reakcija paprastai atliekama pridedant aminą į tirpalą, gautą aukščiau ir maišant tirpalą kambario temperatūroje kelias valandas.

Šio išradimo I formulės junginiai yra naudingi gydant įvairias atminties disfunkcijas, charakterizuojamas cho-

linerginės funkcijos sumažėjimu, tokias kaip Alzheimerio liga.

- 5 Šių junginių naudingumas pasireiškia jų sugebėjimu slopinti fermentą acetilcholinesterezę ir to pasekoje didinti acetilchlorido lygį smegenyse.

ŠIO IŠRADIMO JUNGINIŲ PALYGINIMAS SU FIZOSTIGMINU

- 10 Nors fizostigminas yra galingas acetilcholinesterazės inhibitorius, jo terapinis naudingumas yra apribotas, nes jis yra nestabilus, netinkamas oraliniam naudojimui, trumpos veikimo trukmės ir labai toksiškas. Mes pasirinkome (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-15 1,3a,8-trimetilpirolo[2,3[b]indol-5-olo(1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamata (vėliau Junginys A) kaip reprezentacinį šio išradimo junginių pavyzdį ir palyginome jo veikimą su fizostigminu įvairiuose in vitro ir in vivo testuose. Testavimo rezultatai parodė, kad 20 Junginys A turi kelis terapinius pranašumus prieš fizostigminą.

- Junginys A buvo žymiai stabilesnis už fizostigminą, kai inkubuojamas žmogaus plazmoje 37°C temperatūroje. Po 25 4 valandų, išliko maždaug 70% junginio A, o fizostigminas šiose sąlygose pilnai suiro. Junginys A buvo maždaug 34 kartus silpnesnis butirilcholinesterazės inhibitorius negu fizostigminas. Sumažėjęs giminiškumas šiam fermentui gali apspręsti junginio A stabilumą 30 plazmoje.

- Junginio A biotinkamumo tyrimai parodė, kad jie greitai absorbuojasi burnoje (C_{max} per 30 min.) ir neblogai per hemato-encefalinį barjerą (santykis smegenys:plazma 35 prie C_{max} buvo 4.55:1). Priešingai jam, fizostigminas buvo tiek blogai tinkamas oraliniam naudojimui, kad farmakokinetiniai duomenys nebuvo gauti. Santykis sme-

- genys: plazma fizostigminui po intraveninės dozės įvedimo buvo maždaug 1.5:1 (Somani ir Khalique, Drug Metabolism and Disposition, 15, 627-633, 1987). Oralinis biotinkamumas ir aktyvumas buvo taip pat demonstruoti
- 5 ex vivo acetilcholinesterazės (AChE) slopinimo testuose, kur buvo parodytas žymus žiurkės smegenų AChE slopinimas po Junginio A oralinio pateikimo (žemiau žiūrėkit test metodo, naudoto žiurkės smegenų AChE slopinimo nustatymui, detales).
- 10 Junginio A veikimo trukmė lyginta su trukme fizostigmino veikimo AChE teste ex vivo. Junginys A (20 mg/kg) stipriai slopino žiurkės smegenų AChE po 4 ir 5 valandų po oralinio įvedimo, kai jo veikimas po 24 valandų
- 15 nebuvo statiškai reikšmingas. Fizostigminas nerodė žymaus slopinimo jau po 2 valandų po intraperitoninio įvedimo. Žiurkėms 4 dienas kartotas 20 mg/kg Junginio A įvedimas nerodė jokio akumuliatoriaus efekto.
- 20 Junginys A ir fizostigminas abu yra vienodai stipriai veikiantys AChE inhibitoriai in vitro. Šiame tyrime Junginiui A IK_{50} vertė buvo 0.036 μM ir fizostigminui IK_{50} vertė buvo 0.034 μM . Tačiau šie du junginiai labai skiriasi toksiškumu. Fizostigmino dozių nuo 1.0 iki
- 25 2.5 mg/kg intraperitoninis įvedimas sukeldavo letalumą 50% testuotų gyvių, kai Junginio A dozė, iššaukianti 50% letalumą buvo tarp 40 ir 80 mg/kg. Taip pat stebėti žymūs skirtumai tarp Junginio A ir fizostigmino poveikio į širdies-kraujagyslių sistemą, kurie, matyt,
- 30 buvo susiję su Junginio A noradrenerginiu poveikiu. Junginys A (100 μM) stimuliavo [3H] norepinefrino (nornadrenalino) išskyrimą in vitro, kai fizostigminas neturėjo tokio poveikio (žiūrėkit žemiau šio test metodo, naudoto [3H] norepinefino išskyrimo nustatymui,
- 35 detales).

Cholinesterazės slopinimo bandymai

Cholinesterazė aptinkama visur kūne, smegenyse ir serume. Tačiau tik smegenų acetilcholinesterazės (AChE) pasiskirstymas yra koreliuotas su centrine cholinergine inervacija. Ta pati inervacija, manoma, yra susilpninta pas Alzheimerio ligonius. Mes nustatėme acetilcholinesterazės aktyvumo slopinimą žiurkės striatume in vitro.

10

Acetilcholinesterazė (AChE), kuri kartais vadinama tikrąja ar specifine cholinesteraze, aptinkama neuronuose, skeleto raumenyse, lygiuosiuose raumenyse, įvairiose liaukose ir eritrocituose. AChE gali būti atskirta nuo kitų cholinesterazių pagal substrato ir inhibitoriaus specifiškumą ir pasiskirstymo sritį. Jos pasiskirstymas maždaug koreliuoja su cholinergine inervacija, o aukščiausio lygio subfrakcionavimas rastas nervinėse galūnėlėse.

20

Įprasta manyti, kad fiziologinis vaidmuo AChE yra greita hidrolizė ir acetilcholino inaktyvacija. AChE inhibitoriai rodo žymų cholinominetinį poveikį cholinergiškai inervuotuose efektoriniuose organuose ir naudojami terapijoje, gydant glaukomą, sunkias miostenijos formas ir paralinį žarnyno nepraeinamumą. Be to, neseni tyrimai parodė, kad AChE inhibitoriai gali taip pat būti naudingi, gydant Alzheimerio silpnaprotystę.

25

Žemiau aprašytas metodas buvo naudotas šiame išradime, nustatant cholinesterazės aktyvumą. Tai yra Ellman et al., Biochem. Pharmacol. 7,98 (1961) metodo modifikacija.

30

Procedūra:**A. Reagentai**

- 5 1.0.05 M Fosfatinio buferio, pH 7.2
- (a) 6.85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 ml distiliuoto H_2O
- (b) 13.40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 ml distiliuoto H_2O
- (c) pilti (a) į (b) kol pH pasieks 7.2
- 10 (d) praskiesti 1:10
2. Substrato tirpalas buferyje
- (a) 198 mg acetiltiocholino chlorido (10 mM)
- 15 (b) pripilti iki 100 ml 0.05 M fosfatinio buferio, pH 7.2 (1 reagentas)
3. DTNB tirpalas buferyje
- 20 (a) 19.8 mg 5,5-ditiobisnitrobenzoinės rūgšties (DTNB) (0.5 mM)
- (b) pripilti iki 100 ml 0.05 M fosfatinio buferio, pH 7.2 (1 reagentas)
- 25 4. Paimti 2 mM pradinio tirpalo testuojamų vaistų tinkamame tirpiklyje ir praskiesti iki tam tikro tūrio 0.5 mM DTNB tirpalu (3 reagentas). Vaistus nuosekliai praskiesti (1:10), taip kad galinė koncentracija (kiuvetėje) būtų 10^{-4} M, ir patikrinti aktyvumą. Jei aktyvi,
- 30 tai IK_{50} vertės yra nustatomos iš inhibitorinio aktyvumo nuoseklios koncentracijų eilės.

B. Audinio preparavimas

Wistar žiurkių patinas, nupjovus galvą, greit išimami smegenys, išpjaunamas dryžuotas kūnas (striatum), pasveriamas ir homogenizuojamas 19 tūrių (maždaug 7 mg proteino/ml) 0.05 M fosfatinio buferio, pH 7.2, naudojant PotterElvehjemo homogenizatorių. 25 mikrolitrus homogenato pridėti prie 1.0 mililitro tirpiklio arba prie įvairių koncentracijų testuojamų vaistų, ir pradinė inkubacija vykdoma 10 min. 37°C temperatūroje.

C. Analizė

Fermento aktyvumas matuojamas Beckmano DU-50 spektrofotometru. Šis metodas gali būti naudojamas IK_{50} nustatymui ir konstantų išmatavimui.

PRIEMONĖS

20 Programų paketas Kinetics Soft-Pac Module # 598273 (10)

Programa # 6 Kindata:

Šaltinis - Vis

Bangos ilgis - 412 nm

Siperis - nėra

25 Kiuvetės - 2 ml kiuvetės, prie auto 6-pavyzdžių kolektoriaus

Atskaita (tuščia kiuvetė) - 1 kiekvienai substrato koncentracijai

30 Laiko intervalas - 15 sekundžių (15 ar 30 sek kinetikai)

Visas laikas - 5 minutės (5 ar 10 min kinetikai)

Braižyti - taip

Intervalas - autoskalė

Atsilenkimas - didėjantis

Rezultatai - taip (duoda atsilenkimą)

Faktorius - 1

- 5 Reagentus sudeda į atskaitos ir pavyzdžių kiuvetes sekoje:

Atskaita: 0.8 ml Fosfatinis buferis/DTNB

0.8 ml Buferis/Substratas

Kontrolė: 0.8 ml Fosfatinis buferis/DTNB/Fermentas

0.8 ml Fosfatinis buferis/Substratas

Vaistai: 0.8 ml Fosfatinis buferis/DTNB/Vaistai/Fermentas

0.8 ml Fosfatinis buferis/Substratas

- 10 Atskaitos vertės nustatomos kiekvienai prabai, kad kontroliuoti nefermentinę substrato hidrolizę, ir šios reikšmės yra automatiškai atimamos, naudojant kinetinių duomenų programos modulį iš programų paketo. Ši programa taip pat išskaičiuoja kiekvienai kiuvetei absorbcijos pakitimo greitį.

15

IK₅₀ nustatymui:

Substrato koncentracija yra 10 mM, analizės metu ją praskiedžia 1:2, kad gauti galinę koncentraciją 5 mM.

- 20 DTNB pradinė koncentracija yra 0.5 mM, o galutinė - gauta 0.25 mM.

$$\text{Slopinimo \%} = \frac{\text{kontrolės atsilenkimas} - \text{vaistų atsilenkimas}}{\text{kontrolės atsilenkimas}} \times 100$$

25

IK₅₀ vertės išskaičiuotos iš logaritminės-tikimybinės priklausomybės.

5 ³H-NOREPINEFRINO ĮSAVINIMAS ŽIURKĖS SMEGENYSE ARHIPO-TALAMUSO SINAPTOSOMOSE.

Šie tyrimai naudoti kaip biocheminė atranka junginių, kurie blokuoja norepinefrino išsiurbimą. Neuroninis norepinefrino (NE) pakartotinio susiurbimo mechanizmas turi svarbią fiziologinę prasmę inaktyvuojant NE, kai 10 transiteris pašalinamas iš sinaptinio plyšio. NE susiurbimą vykdo isotinama, stereospecifinė, aukšto giminiskumo ($K_m=10^{-7} - 10^{-6}$ M), nuo natrio-priklausoma aktyvi 15 transporto sistema, kuri egzistuoja tiek periferinės tiek ir centrinės nervų sistemos audiniuose, kaip parodyta naudojant pjūvius, homogenatą ir grynintų sinaptosomų preparatus. NE susiurbimą stipriai slopina kokainas, fenetilaminas ir tricikliniai antidepresantai. Be to ji slopina ouabainas, metaboliniai inhibitoriai ir fenoksibenzaminas. NE išsiurbimo slopinimas, 20 kuri vykdo kliniškai efektyvus triciklis antidepresantas, yra svarbi grandis emocinių sutrikimų katecholaminėje hipotezėje.

25 Yra didelės regionalinės variacijos NE išsiurbimo, kurios koreliuoja su NE endogeniniais lygiais. Didžiausias NE lygis ir didžiausias jo išsiurbimas stebimas hipotalamuse (pagumburis). Šis regionas naudojamas tolesniam aktyvių junginių testavimui smegenų prepara- 30 tuose.

Sinaptosominis ³H-NE išsiurbimas yra naudingas kaip markeris noradrenerginių neuronų integralumui nustatyti po pažeidimo eksperimentų ir kaip testas junginiams, 35 kurie stiprina NE veikimą, blokuodami pakartotinio išsiurbimo mechanizmą.

Procedūra:

A. Gyviai: Žiurkių CR Wistar patinai (100-125 g)

5 **B. Reagentai:**

1. Krebs-Henseleito Bikarbonato buferis, pH 7.4 (KHBB)

Gaminti 1 l partiją su tokiom druskom

10

	gramai/l	mM
NaCl	6.92	118.4
KCl	0.35	4.7
MgSO ₄ •7H ₂ O	0.29	1.2
KH ₂ PO ₄	0.16	2.2
NaHCO ₃	2.10	24.9
CaCl ₂	0.14	1.3

Prieš naudojimą pridėti:

Gliukozė	2 mg/ml	11.1
Iproniazido fosfatas	0.30 mg/ml	0.1

Aeruoti 60 min. su 95% O₂/5%CO₂ palaikyti pH (7.4±0.1).

2. 0.32 M Sacharozės: 21.9 sacharozės, praskiesti iki 200 ml

15

3. L(-)-Norepinefrino bitartratas gaunamas iš komercinių šaltinių. Pradinis tirpalas 0.1 mM gaminamas 0.01 N HCl. Jis reikalingas, kad praskiesti radiožymėto NE specifinį aktyvumą.

20

4. Levo-[Žiedas-2,5,6-3H] -Norepinefrinas (40-50 kiu-ri/mmol) gautas iš komercinių šaltinių. Galinė ³H-NE koncentracija, reikalinga bandymui yra 50 nM. Praskie-

dimo faktorius yra 0.8; todėl KHBB padaromas taip, kad $[^3\text{H}]\text{-NE}$ sudarytu iki 62.5 nM.

Pripilti KHBB iki 100 ml.

5

A. 59.4 mikrolitru 0.1 mM NE	= 59.4 nM
B. 0.31 nmolis $^3\text{H-NE}$	= 3.1 nM
	62.5 nM

5. Daugumai bandymų 1 mM pradinis junginio tirpalas yra padarytas tinkamame tirpiklyje ir praskiestas serijiniu būdu taip, kad galutinė koncentracija praboje pasiektu nuo 2×10^{-8} iki 2×10^{-5} M. Kiekvienam bandymui naudojamos septynios koncentracijos. Aukštesnė ar žemesnė koncentracija pasirenkama priklausomai nuo testinio junginio stiprumo.

10

15 C. Audinio preparatas.

Wistar žiurkėms nupjovus galvas, greitai išimamos smegenys. Smegenys be smegenėlių ir hipotalamuso yra paverptos ir homogenizuotos į 9 tūrius ledinės 0.32 M sacharozės, naudojant Potter-Elvehemo homogenizatorių. Homogenizacija atliekama 4-5 judesiais aukštyn ir žemyn prie vidutinių greičių, kad minimalizuoti sinaptosomų sunaikinimą. Homogenatas centrifuguojamas prie 1000 g 10 min 0-4°C temperatūros. Paviršinė skysčio dalis, vadinamas supernatantas (S_1), yra dekantuojamas ir naudojamas įsiurbimo eksperimentams.

20

25

D. Analizė

800 mikrolitru	KHBB su žymėtu $[^3\text{H}]\text{-NE}$
20 mikrolitru	Tirpiklio ar atitinkamos vaistų koncentracijos
200 mikrolitru	Audinio suspensijos.

Mėgintuvėliai inkubuoti 37°C temperatūroje ir 95% O₂/5%CO₂ atmosferoje 5 minutes. Kiekvienam bandymui 3 mėgintuvėliai inkubuoti su 20 mikrolitru tirpiklio 0°C temperatūroje ledo vonioje. Po inkubacijos visi mėgintuvėliai nedelsiant centrifuguojami prie 4000 g - 10 minučių. Paviršinis skysčio sluoksnis nusiurbimas, o nuosėdos ištirpinamos, pridėjus 1 ml tirpinančio skysčio. Mėgintuvėliai energingai kratomi, po to nufiltruojami į scintiliacines ampules su 10 ml skysčių scinciliacijų skaičiavimo kokteilio ir skaičiuojami impulsai. Aktyvus išsiurbimas tai - skirtumas tarp impulsų min. 37°C ir 0°C temperatūroje. Kiekvienos vaistų koncentracijos procentinis slopinimas tai - trijų matavimų vidurkis. IK₅₀ vertės nustatomos iš logaritminės-tikimybinės analizės.

ŠIRDIES-KRAUJAGYSLIŲ FARMAKOLOGIJA

Tikslas: Aprašymų žemiau tyrimų tikslas buvo charakterizuoti Junginio A kardiovaskulinį profilį ir palyginti su fizostigmino, standartinio acetylcholinesterazės inhibitoriaus, profiliu. (Detalės test metodų, naudotų nustatant aštrius kardiovaskulinius hemodinaminius efektus, pateiktos Išvadų sekcijoje).

25

Sumariniai rezultatai: Junginys A įvestas intraveniškai (0.01 mg/min) anestezuotiems šunims neiššaukia pastebimos kardiovaskulinės depresijos, kuri stebima prie fizostigmino infuzijos, atliekamos ekvivalentiniu greičiu (žiūrėti 1 LENTELE). Faktiškai, Junginio A aukštesnės dozės (0.1 mg/kg/min, į veną) žymiai padidindavo širdies ir periferinių kraujagyslių matuotus parametrus (1 LENTELE). Šis hemodinaminis profilis yra kokybiškai artimas stebėtam, esant intarveniniam endogeninių katecholaminų, norepinefrino injekcijoms. Taigi, kardiovaskuliniai atsakai į Junginį A taipogi atitinka rezultatus in vitro, rodančius, kad Junginys A

35

didina spontaninį norepinefrino išmetimą iš simpatinių nervų galūnėlių.

- Atlikti anestezuotų šunų atitinkami tyrimai, lyginant kardiovaskulinius efektus sukeltus Junginio A (0.1 mg/kg/min, intraveniškai) ir fizostigmino (0.01 mg/kg/min, intraveniškai) laike alfa ir beta adrenerginių receptorių kombinuotos blokados. Fizostigmino infuzijos metu alfa ir beta receptorių blokados rezultate gauta stipri kardiovaskulinė depresija ir mirtis per 17-24 minutes 3 iš 3 šunų. Nebuvo stebima mirtis prie šių fizostigmino dozių, esant intaktiniams alfa ir beta adrenerginiams receptoriams.
- Priešingai, alfa ir beta adrenerginė blokada sumažina pozityvius širdies ir hemodinaminius efektus, sukeltus Junginio A, dėl to vidutiniškai sumažėja kraujo spaudimas ir širdies minutinis išmetimas.
- Aukštesnės fizostigmino dozės naudotos šiame tyrime sukeldavo veikimo potencialo paleidimo iš prieširdžio į skilvelį blokadą (A-V blokas) (1 LENTELE). Nebuvo pastebėta su vaistais susijusių pakitimų elektrokardiogramoje (EKG) prie 0.01-1.0 mg/kg/min intraveniškai įvedamų dozių junginio. A. Spaudimo padidėjimas dešiniajame prieširdyje (RAP) ir kairiame skilvelyje diastolės pabaigoje (LVEDP) stebėtas laike fizostigmino infuzijos (indikuojančios širdies susitraukimo jėgos depresiją) nebuvo stebimas Junginio A infuzijos metu.
- Išvados: Sumuoti aukščiau rezultatai leidžia manyti, kad nors Junginys A yra acetilceliuliozės inhibitorius šunims, jis turi unikalią savybę mažinti kardiovaskulinę depresiją, stebėtą su standartiniu fizostigminu. Be to, duomenys rodo funkcinį adrenerginių kompensacinių mechanizmų svarbą, mažinant ryškia kar-

diovaskulinę depresiją, kurią iššaukia acetilcholinesterazės slopinimas.

5 METODAI NAUDOTI AŠTRIAM KARDIOVASKULINĖS DINAMIKOS ĮVERTINIMUI.

Skalikai abiejų lyčių buvo anestezuoti su Natrio tio-
pentalu 15 mg/kg + Natrio barbitalas 200 mg/kg + 60 mg
Natrio pentobarbitalas intraveniškai. Trachėja intu-
10 buota su endotrachėjiniu vamzdeliu su manžete ir pri-
jungta prie Harvardo kvėpavimo aparato su įkvėpimu
20 ml/i impulsą ir 10 impulsų/minutę. Dešinioji šlau-
ninė arterija ir vena buvo atpreparuotos ir kanuliuotos
su polietileno vamzdeliais, kad būtų galima matuoti
15 arterinį kraujo spaudimą ir atlikti intravenines vaistų
injekcijas, atitinkamai. Šie eksperimentai trunka 2 va-
landas po intraveninio vaistų įvedimo ir 3 valandas kai
vaistai įvedami po oda.

20 Arterinė kaniulė buvo sujungta su Statham P23Gb da-
vikliu. Kairio širdies skilvelio kateterizacija papil-
doma įvedant Millerio spaudimo daviklį į kairiąją
karotidinę arteriją ir perstumiant jį į kairį skilvelį.
Kaniulė sujungta su Millerio TC-100 daviklio kontrolės
25 vienetu, kuris prijungtas prie Beckmano įtam-
pos/spaudimo impulsinio įrenginio. Spaudimas skilvelyje
ir jo pirma išvestinė dP/dt matuojami simultaniškai,
perduodant išėjimo signalą iš kairio skilvelio spaudimo
fiksatoriaus į diferencijatorių. Širdies tūris (CO) nu-
30 statomas iš termoskiedimo technikos, naudojant ketur-
angį srovės kateterį 7F Swap-Ganzo, kuris įvedamas į
dešiniąją išorinę jungo veną, po to nustumiamas per
viršutinę tuščiąją veną, dešinią prieširdį, per dešini
skilvelį į plaučių arteriją. Kateterio proksimalinė
35 anga yra dešiniame prieširdyje, kai distalinė anga ir
termistorius įkišti į plaučių arteriją. Signalai iš
proksimalinės ir distalinės angų patenka į Statham P23

BB daviklį, kad matuotų spaudimą dešiniame prieširdyje (PAP). Širdies tūris nustatomas injekuojant 5 ml ledinės 5% gliukozės vandens tirpalo į proksimalinę dalį (dešinį prieširdį) ir po to išmatavus temperatūros pasikeitimą plaučių arterijoje. Naudojant Stewart-Hamiltono lygtį, širdies tūris gali būti nustatomas integruojant plotą po termopraskiedimo kreivę su Edwards Cardiac Output Kompjuteriu (modelis 9520). Širdies dažnis yra nustatomas su Beckmano kardiografu, kuris iš arterinio spaudimo pulso spaudimo kreivės sumuoja spaudimo bangas. Registruojama EKG II derivacija. Visi šių signalų išėjimai yra pateikiami Beckmano R-611 registratoriuje. Šių parametų matavimai duoda informaciją, todėl žemiau išvardinti tie, kurie gali būti tiesiogiai išmatuoti arba išskaičiuoti:

1. Vidutinis arterinis kraujo spaudimas - MAP (mmHg)
2. Širdies dažnis HR
3. Širdies tūris - CO (l/minute)
- 20 4. Pilna periferinė varža - TPR
5. Širdies indeksas $Cl-(CO/m^2)$
6. Išmetimo tūris - SV (ml/smūgis)
7. Išmetimo darbas - SW (gm-m/smūgis)
8. Centrinis veninis spaudimas - CVP išmatuotas kaip
- 25 spaudimas dešiniame prieširdyje (RAP) mmHg ar cm H₂O
9. Spaudimas kairiame skilvelyje diastolės pabaigoje - LVEDP (mmHg)
10. Spaudimo skilvelyje kilimo dažnis - dP/dtP_{max}
- 30 Šis parametras yra geresnis miokardo susitraukimo būvio įvertinimas negu vienas dP/dt , nes jis yra santykinai nepriklausomas nuo širdies apkrovimo sąlygų (sec^{-1}).

11. Plaučių arterinis spaudimas - PAP (mmHg)

12. Elektrokardiograma - EKG

5 Aštraus kardiovaskulinės hemodinamikos įvertinimo rezultatai Junginiui A ir fizostigminui yra pateikti 1 Lenteleje.

1 LENTELE

10 HEMODINAMINIŲ EFEKTŲ ANESTEZUOTUOSE ŠUNYSE PALYGINIMAS

Dozė	0.01 mg/kg/min		0.1 mg/kg/min	
	intraveninis		intraveninis	
	Junginys A	Fizostigminas	Junginys A	Fizostigminas*
MAP	-12%	-49%	+54	-78%
HR	-12%	-49	-13%	-82%
CO	+20/-17%	-23%	+40	-79%
TRP	-18%	-34%	+61%	-48%
dP/dt	+37%	-32%	+38%	-80%
RAP	nėra kontrolės	+5 mmHg	n.k.	+ 8 mmHg
LVEDP	n.k.	+5 mmHg	n.k.	+8 mmHg
EKG	n.k.	n.k.	n.k.	A-V blokas įsk. T banga

*N = 2/3 šunys; N = 1 šuo nustipo per 30 min

15 Šio išradimo junginių efektyvūs kiekiai gali būti pateikti pacientui bet kuriuo būdu, pavyzdžiui, per burną kaip kapsulė ar tabletė, parenteraliai kaip sterilūs tirpalai ar suspensijos, ir atskirais atvejais įvedami intarvenišškai formoje sterilių tirpalų. Galutiniai produktai kaip laisvos bazės, būdami patys savaime efektyvūs, gali būti suformuoti ir pateikti formoje far-

20

maciškai prieinamų rūgščių prijungimo druskų, stabilumo padidinimui, kristalizacijos patogumui, kad padidinti tirpstamumą ir panašiai.

- 5 Ruošiant farmaciškai prieinamas rūgščių prisijungimo druskas šiame išradime, naudojamos neorganinės rūgštys, tokios kaip vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sieros, azoto, fosforo ir perchloro rūgštys, taip pat naudojamos organinės rūgštys, tokios kaip vyno, cit-
10 rinos, acto, gintaro, maleino, fumaro ir oksalo rūgštys.

- Šio išradimo aktyvūs junginiai gali būti oraliai įvesti, su inertiniu tirpikliu ar su valgomu nešikliu, arba
15 jie gali būti įterpti į želatinos kapsules, ar gali būti suspausti į tabletes. Oraliniam terapiniam pateikimui, šio išradimo aktyvūs komponentai gali būti apjungti su užpildu ir panaudoti kaip tabletės, kapsulės, eleksyrai, suspensijos, sirupai, pastilės, kramtoma guma ir panašiai. Šie parametrai turi sudaryti
20 mažiausiai 0.5% aktyvaus junginio, bet kiekis gali varijuoti priklausomai nuo specifinės formos ir gali tradiciškai siekti nuo 4% iki 70% vieneto svorio. Kiekis aktyvaus junginio šiose kompozicijose yra toks,
25 kad galima gauti tinkamą dozavimą. Pagal šį išradimą palankiausios kompozicijos ir preparatai paruošti taip, kad oralinis dozavimo vienetas sudaro nuo 1.0 iki 300 miligramų aktyvaus junginio.

- 30 Tabletės, milteliai, kapsulės, pastilės ir kitos vaistų formos gali turėti įvairius ingredientus: surišiklį toki kaip mikrokristalinė celiuliozė, tragakanto derva ar želatina, užpildą, toki kaip krakmolas ar laktozė, dezintegratorinį agentą, toki kaip algino rūgštis, Pri-
35 mogėlis, kukurūzų krakmolas ir panašiai: tepalą toki kaip magnio stearatas ar steroteksas; slidžių medžiagų kaip koloidinis silicio dioksidas ir saldų agentą, toki

kaip sacharozė ar sacharinas, gali būti pridėtas skonio agentas toks kaip pipirmėtė, mentolo salicilatas ar apelsinų skonio medžiaga. Kai dozavimo vieneto forma yra kapsulė; be anksčiau aprašytų medžiagų dar gali būti skystas nešiklis toks kaip riebus aliejus. Kitos dozavimo vieneto formos gali turėti kitas įvairias medžiagas, kurios modifikuoja fizinę dozavimo vieneto formą, kaip apvalkalas. Taigi, tabletės ar piliulės gali būti padengtos cukraus ar kitais vidinio apvalkalo agentais. Sirupas be aktyvių junginių dar gali turėti sacharozę ar saldų agentą ir tam tikrus konservantus, dažus, pigmentus ir kvapias medžiagas. Medžiagos, naudotos paruošiant šiuos įvairius dedamuosius, turi būti farmakologiškai švarios ir netoksiškos naudotais kiekiais.

Šio išradimo aktyvūs junginiai parenteraliniam terapiam įvedimui gali būti inkorporuoti į tirpalą ar suspensiją. Šie preparatai gali turėti mažiausiai 0.1% aktyvaus junginio, bet tas kiekis gali varijuoti nuo 0.5 iki 30% svorio. Aktyvaus junginio kiekis tokioje kompozicijoje yra toks, kad būtų gautas tinkamas dozavimas. Palankiausios kompozicijos ir preparatai pagal dabartinį išradimą paruošiami taip, kad parenteralinis dozavimo vienetas sudarytų nuo 0.5 iki 100 miligramų aktyvaus junginio.

Tirpalai ar suspensijos gali taip pat turėti tokius komponentus: sterilų skiediklį, tokį kaip vanduo injekcijoms, fiziologinį tirpalą, kietas alyvas, polietilenglikolį, gliceriną, propilenglikolį ar kitus sintetinius tirpiklius; antibakterinius agentus tokius kaip benziloalkoholis ar metilo parabenzas; antioksidantus tokius kaip askorbino rūgštis ar natrio bisulfitas; kompleksuojančius agentus tokius kaip etilendiaminotetraacto rūgštis; buferius tokius kaip acetatai, citratai ar fosfatai, ir toniškumo palaikymo agentas, tokius kaip natrio chloridas ar gliukozė. Parenteraliniai

preparatai gali būti pateikti švirkštu ar daugkartinio dozavimo ampulėmis, pagamintais iš stiklo ar plastmasės.

- 5 Žemiau pateikti šio išradimo junginių pavyzdžiai, įskaitant kaip 3aR-cis izomerus, taip ir mišinius 3aS-cis ir 3aR izomerų, tame tarpe raceminius mišinius:

10 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3s,8-trimetilpirolo [2,3-b] indol-5-olo (1,2,3,4,-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

15 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

20 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (1-etil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (1-propil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

25 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (1-butil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

30 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (6-chloro-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

35 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b] indol-5-olo (7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinil) karbamatas;

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3,8-trimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (6-chloro-1-metil-1,2,3,4-tet-
rahidroizochinolinil) karbamatas;

5 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (7-chloro-1-metil-1,2,3,4-tet-
rahidroizochinolinil) karbamatas;

10 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (6-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidro-
izochinolinil) karbamatas;

15 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3,8-trimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (7-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidro-
izochinolinil) karbamatas;

20 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3,8-trimetilpi-
rolo[2,4-b]indol-5-olo (6-hidroksi-1-metil-1,2,3,4-tet-
rahidroizochinolinil) karbamatas;
ir

25 (3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-teimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (7-hidroksi-1-metil-1,2,3,4-tet-
rahidroizochinolinil) karbamatas.

Toliau esantys pavyzdžiai pateikti šio išradimo ilius-
tracijai.

30 1 PAVYZDYS

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpi-
rolo[2,3-b]indol-5-olo (1,2,3,4-tetrahidroizochinoli-
nil) karbamatas

35

Degazuotas ezerolino (3.0 g) tirpalas 80 ml sauso di-
chlormetano veikiamas vienos porcijos 1,1'-karbo-
nildiimidazolo (2.7 g), maišant kambario temperatūroje.

Po vienos valandos tirpalas buvo veikiamas su 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinu (4.0 g) ir maišomas per naktį. Tirpalas sukongcentruotas ir nuosėdos išgrynintos su momentine chromatografija, gauta 2.8 g blyškios alyvos, kuri perkristalinus iš eterio davė 2.4 g baltų kristalų, lyd.t. 83-85°C.

ANALIZĖ:

Išskaičiuota $C_{23}H_{27}N_3O_2$:	73.18%C	7.20%H	11.13%N
Rasta:	72.98%C	7.22%H	11.09%N

10

2 PAVYZDYS

(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas

15

Degazuotas ezerolino (2,3 g) ir 1,1'-karbonildiimidazolo (2.1 g) tirpalas 60 ml sauso dichlormetano vieną valandą maišomas kambario temperatūroje. Šis tirpalas buvo veikiamas su 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinu (1.5 g) ir maišomas 40°C temperatūroje dvi valandas ir po to tas pat kiekis vadinamo izochinolino darinio buvo pridėtas ir tirpalas buvo maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu tris valandas. Tirpalas buvo sukongcentruotas, nuosėdos išgrynintos aliuminio oksidu chromatografinėje kolonėlėje, gauta 2.0 g blyškios alyvos. Ši alyva buvo perkristalinta iš 50 ml 10:1 mišinio pentanas/eteris ir davė 1.6 g baltų kristalų, lyd.t. 105-108°C.

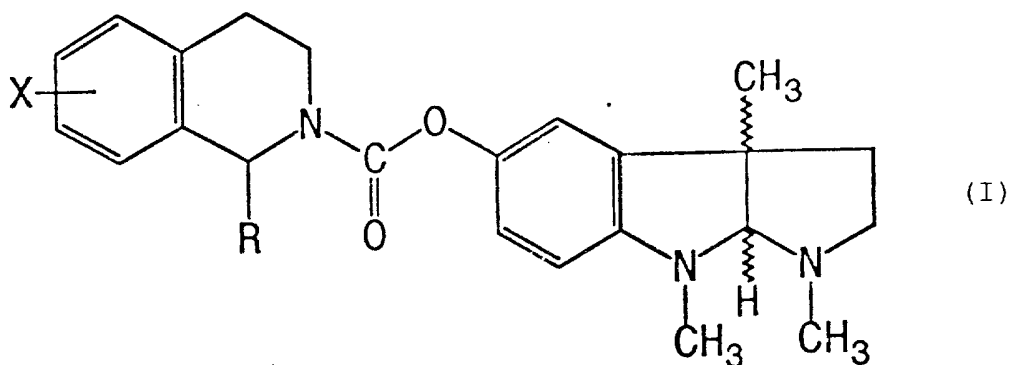
25
30

ANALIZĖ:

Išskaičiuota $C_{24}H_{29}N_3O_2$:	73.62%C	7.46%H	10.73%N
Rasta:	73.86%C	7.48%H	10.65%N

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai pagal (I) formulę,



kurioje R yra vandenilis ar žemesnis alkilas, X yra vandenilis, žemesnis alkilas, halogenas, žemesnis alkoksilas ar hidroksilas, naudingi, palengvinant atminties disfunkcijas, apspręstas cholinerginio deficito ir jų farmaciškai priimtinos rūgšties druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilis ar metilas.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra vandenilis ar halogenas.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilis ar metilas, ir X yra vandenilis ar halogenas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetil-pirololo[2,3-b]indol-5-olo(1-metil-1,2,3,
4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
5 izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetil-pirololo[2,3-b]indol-5-olo(1-etil-1,2,3,
10 4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
15 1,3a,8-trimetilpirololo[2,3-b]indol-5-olo(1-propil-1,2,3,
4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
20 tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirololo[2,3-b]indol-5-olo(1-butyl-1,2,3,
4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

25 10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirololo[2,3-b]indol-5-olo(6-chloro-1,2,3,
4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

30 11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirololo[2,3-b]indol-5-olo(7-chloro-1,2,3,
4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
35 izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

12. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(6-chloro-1-me-
til-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo
5 (3aR-cis)izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

13. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(7-chloro-1-me-
10 til-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo
(3aR-cis)izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

14. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
15 1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(6-hidroksi-1,2,
3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

15. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
20 tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(7-hidroksi-1,2,
3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo (3aR-cis)
izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

25 16. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(6-hidroksi-1-
me-til-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo
(3aR-cis)izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

30

17. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra (3aS-cis)1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-
1,3a,8-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-olo(7-hidroksi-1-
metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil)karbamatas ar jo
35 (3aR-cis)izomeras, ar dviejų izomerų mišinys.

18. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi junginio pagal 1 punktą tinkamą kiekį, efektyvų atminties disfunkcijų, charakterizuotų cholinerginiu deficitu, palengvinimui, ir tinkamą nešiklį.