

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3601**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 413/04**
A61K 31/535

(21) Paraiškos numeris: **IP829**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 03**

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

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

(60) SU duomenys: **SU 4614758, 1989 08 15**

(31,32,33) Prioritetas: **8819493, 1988 08 16, GB**

(72) Išradėjas:

Eric Cossement, BE
Jean Gcbert, BE
Roland Boydens, BE
Jacques Mathieu, BE

(73) Patent savininkas:

UCB S.A., Avenue Louise 326, Brussels, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 13/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų dariniai ir jų druskos

(57) Referatas:

Išradimas skirtas naujiems 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų dariniams, pasižymintiems cholinerginiu veikimu.

Šis išradimas skirtas naujiems 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinams ir jų netoksiškų rūgščių adityvinėms druskoms, pasižyminčioms cholinerginiu veikimu.

5

Pagal Japonijos patento paraišką Nr.69688/74, jau žinomi 2-amino-1,3,5-triazinai, 4 padėtyje pakeisti amino grupe, kurioje vienas arba du vandenilio atomai pakeisti alkilo, alkenilo, cikloalkilo, arilo, arilalkilo arba azotiniu heterocikliniu radikalų, ir 6 padėtyje alkilo, arilo arba arilalkilo radikalų. Atskiru atveju ten aprašomas 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino gavimas. Pagal šią paraišką, šie junginiai pasižymi antinksčių žievės hormonų, atskiru atveju, antinksčių žievės gliukohormonų sekrecijos padidinimo savybe. Be to, K.Wakabayashiko ir kt. (Vuki Gosel Karagu Kuokaishi 28, (1970), 252-260, Chem, Abstr., 72, (1970). 100653) susintetino 2-alkil-4,6-bis(alkilamino)-1,3,5-triazinus, kuriuose radikalas 2 padėtyje turi 1-17 anglies atomų ir gali taip pat būti trichlormetilas, tribrommetilas, arba 2-chloretilas, tuo tarpu radikalai 4 ir 6 padėtyse yra vienodi ir gali būti pakeisti hidroksilo grupe, arba yra azotinis heterociklas, toks kaip piperidino arba morfolino radikalas. Šios grupės atstovas ypač 2-metil-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazinas. Buvo tiriamas šių junginių herbicidinis aktyvumas, o taip pat jų savybė sulėtinti amoniako pavertimą nitratu. Tačiau apie farmakologines savybes neužsimenama.

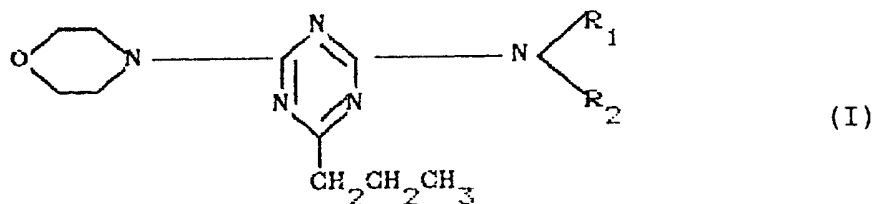
30

Dabar atrasti nauji 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai, kurie pasižymi vertingomis farmacinėmis savybėmis ir, atskiru atveju, centrinių ir periferinių cholinerginių efektų, sukeltų cholinomimetiniu agentu, tokiu kaip, pvz., oksotremorinas, potencialo padidinimo savybe, tuo tarpu patys nauji junginiai nepasižymi cholinerginiu veikimu. Be to, taip pat buvo rasta, kad

35

Šie junginiai pasižymi išskirtine poveikių, esant sumažintai cholinerginei veiklai, sukeltai cholinerginiu antagonistu, tokių kaip, pvz., skopolaminas, susilpninimo savybe. Cholinerginė sistema labai susijusi su atminties ir apmokymo reiškiniiais. Taip, pvz., anticholinerginio agento, tokio kaip skopolaminas, įvedimas jauniems pacientams sukelia atminties trūkumus, kurie būdingi pavyvenusiems žmonėms. Priešingai, cholinerginiai agentai, tokie kaip fizostigminas, sugeba kovoti su amnezija, sukelta anticholinerginių agentų (S.D Glick ir kt. Behav. Oral. Biology, 7 (1972), 245-254, U.Schindler ir kt. Drug Develop. Res., 4 (1984), 567-576). Be to, dabar nustatyta, kad dažniausiai sutinkamas požymis, susijęs su silpnaprotyste, yra, būtent, cholinerginės sistemos sutrikimas (Celluar and molecular basis of cholinergic function. Ed. U.J.Dowdall and J.N. Hawthorne, 1987, Chapitre 99:art.A.Nordberg ir kt.). Štai kodėl nauji junginiai gali būti naudojami sąmonės ir elgesio pažeidimų, susijusių su amžiumi ir silpnaprotystės sindromu, gydymui. Atskiru atveju, jie gali būti naudojami gydyti pažeidimus, susijusius su Alzheimerio liga, Alzheimerio tipo senatvės silpnaprotyste ir bet kokia besivystančia sąmonės patologija (C.G.G. Gottfries Psychopharmacology, 86, (1985), 245-252, C.G.G. Gottfries Neurobiology of Ageing, 4, (1983), 261-271).

Konkrečiau, šis išradimas skirtas naujiems 2-amino-4-morfolimo-6-propil-1,3,5-triazinams, kurių struktūra atitinka bendrą formulę (I):



kurioje

5 R_1 yra vandenilio atomas, alkilo, arilalkilo arba
acetilo radikalas; R_2 yra hidroksilo grupė, hidrok-
sialkilo, alkoksialkilo, dialkilamino, arilhidroksi-
alkilo, hidroksicikloalkilo, alkilo, alkanoiloksi-
alkilo, benzoiloksialkilo, fenilacetiloksialkilo arba
aminokarboniloksialkilo radikalas, grupė COR_3 , kurioje
10 R_3 yra alkilo, arilo, halogenarilo, alkilarilo, alkok-
siarilo, arilalkilo arba ariloksilo radikalas, arba
grupė $CONR_4R_5$, kurioje R_4 ir R_5 yra vandenilis arba
alkilo radikalas, arba R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu,
prie kurio jie yra prijungti, sudaro alkilenimino radi-
kalo, pakeistą hidroksialkilo radikalą, ir tada alkilo,
15 alkoksilo ir alkanoiloksilo radikalai turi 1-4 anglies
atomus, o cikloalkilo ir alkenimino radikalai turi 4-6
anglies atomus su tuo apribojimu, kad kai R_1 yra
acetilo radikalas, R_2 yra acetoksialkilo radikalas, o
taip pat jų netoksiškų farmaciškai priimtinių rūgščių
20 adityvinėms druskoms.

Kaip hidroksialkilo radikalo pavyzdžius galima paminėti
2-hidroksietilo, 3-hidroksipropilo, 2-hidroksipropilo,
2-hidroksibutilo, 1-(hidroksimetil)propilo, 2,3-dihid-
25 droksipropilo, 2-hidroksi-1,1-bis(hidroksimetil)etilo
ir t.t. radikalus.

Aril-hidroksialkilo radikalo pavyzdys yra 2-hidroksi-1-
(hidroksimetil)-2-fenil-etilo radikalas ir t.t.

30

Kaip (hidroksi-cikloalkil)alkilo radikalo pavyzdį gali-
ma nurodyti (1-hidroksicikloheksil) metilo radikalą ir
t.t.

35

Kaip alkanoiloksialkilo radikalo pavyzdį galima nuro-
dyti 2-(acetoksi)etilo, 2-(izobutiriloksi)etilo radi-
kalą ir t.t.

Kaip alkilenimino radikalo, pakeisto hidroksialkilo, pavyzdį galima nurodyti 2-hidroksimetil-pirolidino, 2-hidroksimetil piperidino radikalus ir t.t.

- 5 Tinkamesni šio išradimo junginiai yra 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai, kurių struktūra atitinka (I) bendrą formulę, kurioje:

R_1 yra vandenilio atomas arba alkilo radikalas;

10

R_2 yra hidroksilo grupė, hidroksialkilo, alkoksialkilo, dialkilamino, alkanoiloksialkilo radikalas arba grupė COR_3 , kurioje R_3 yra arilo radikalas, pakeistas arba nepakeistas halogeno atomu arba alkilo ar alkoksi radikalu, ir tada alkilo, alkoksi ir alkanoiloksi radikalai turi 1-4 anglies atomus; o taip pat jų netoksiškų farmaciškai priimtinių rūgščių adityvinės druskos.

15

- 20 Ypač tinkami junginiai yra:

-2-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino etanolis;

25

-2-(hidroksiamino)-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas;

-2[(2-metoksietil)amino]-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas;

30

-(S)-3-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)-amino]-2-propanolis;

-(R)-3-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-propanolis;

35

-2-(2,2-dimetilhidrazino)-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas;

N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)benzamido
chlorhidratas;

5 -2-[[2-(acetoksi)etilamino] -4-morfolino-6-propil-1,3,5-
triazinas.

Šis išradimas skirtas taip pat adityvinėms (I) formulės
2-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų farmaciškai pri-
imtinių rūgščių druskoms. Kaip farmaciškai priimtinių
10 rūgščių pavyzdžiai gali būti paminėtos tokios mi-
neralinės rūgštys, kaip druskos rūgštis, bromo van-
denilio rūgštis, sieros ir azoto rūgštys, fosforo rūgš-
tis ir t.t., ir tokios organinės rūgštys, kaip acto,
citrinos, vyno, benzoinė, salicilo, maleino ir t.t.

15

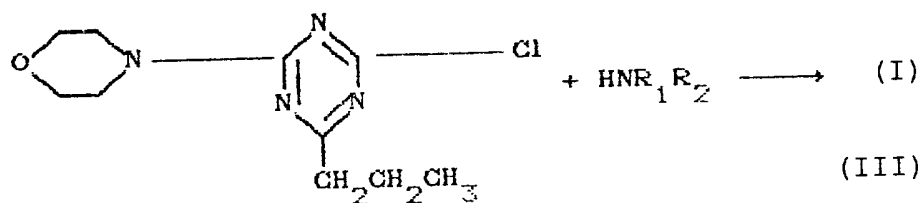
Kai mokelulėje yra vienas nesimetrinis anglies atomas,
(I) formulės junginiai gali būti arba raceminio mišinio
formos, arba vieno ar kito enantiomero formos. Šios
įvairios formos taip pat įeina į šį išradimą.

20

2-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai pagal šį išra-
dimą gali būti gauti vienu iš šių būdų:

(a) Kai (I) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo
25 arba arilalkilo radikalas, o R_2 yra hidroksilo grupė,
hidroksialkilo, alkoksialkilo, dialkilamino, aril-hi-
droksialkilo ar (hidroksicikloalkil) alkilo radikalas,
arba R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro alkilenimino radikala, pakeista
30 hidroksialkilo radikalu, vykdo 2-chlor-4-morfolino-6-
propil-1,3,5-triazino, kurio formulė yra (II), reakcija
su formulės HNR_1R_2 (III) aminu pagal tokią lygtį:

35



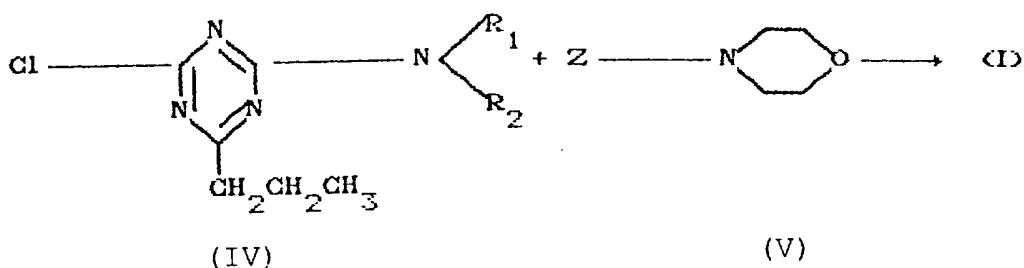
5

(II)

10 kur R_1 ir R_2 įgyja aukščiau nusakytas reikšmes.

(b) Kai (I) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo arba arilalkilo radikalas, o R_2 yra hidroksilo grupė, hidroksialkilo, alkoksialkilo, dialkilamino, aril-hidroksialkilo ar (hidroksicikloalkil) alkilo radikalas, arba R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro alkilenimino radikalą, pakeistą hidroksialkilo radikalų, vykdo 2-amino-4-chlor-6-propil-1,3,5-triazino, kurio formulė yra (IV), reakciją su (V) formulės morfolinu pagal tokią lygtį:

20



25

30 kur R_1 ir R_2 įgyja aukščiau nusakytas reikšmes, o Z yra vandenilio atomas arba metilo radikalas.

Reakcijos pagal būdus (a) ir (b) atliekamos padidintoje temperatūroje, paprastai naudojamo tirpiklio virimo temperatūroje ir dalyvaujant bazei. Tirpiklis, kuriame atliekama reakcija, yra arba pats aminas, naudojamas su pertekliu, arba inertinis organinis tirpiklis, ge-

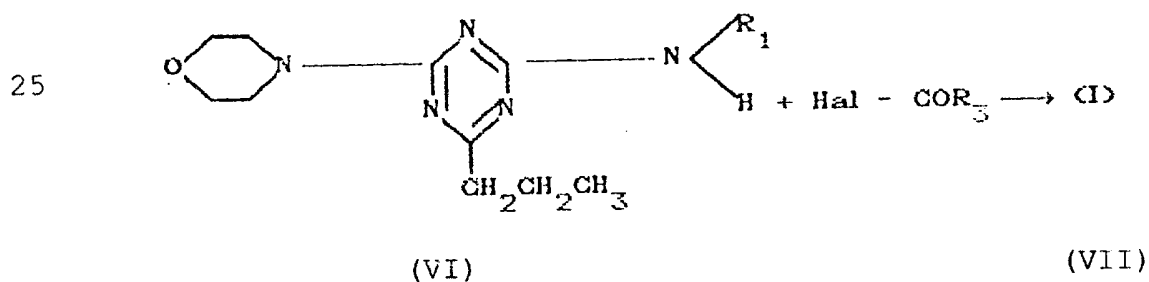
35

riausiai dioksanas, ir šiuo paskutiniu atveju naudojama bazė yra mineralinė arba organinė bazė, besiskirianti nuo reakcijoje naudojamo amino, pvz., trietilaminas.

- 5 Jau žinomas 2-chlor-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino (II) panaudojimas kaip pradinio produkto (T.T.Sujikawa ir kt., Vakugaku Zasshi, 95, (1975), 512-520).

10 Pradiniai (IV) formulės produktai yra gaunami įprastais būdais, vykdant 2,4-dichlor-6-propil-1,3,5-triazino reakciją su formulės HNR_1R_2 (III) aminu, kur R_1 ir R_2 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes, aminu.

15 (c) Kai (I) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo arba arilalkilo radikalas, o R_2 yra COR_3 grupė, kurioje R_3 yra alkilo, arilo, halogenarilo, alkilarilo, alkoksiarilo, arilalkilo arba ariloksilo radikalas, ir alkilo radikalai turi 1-4 anglies atomus, vykdo (VI) formulės 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino reakciją ekvimolinėmis proporcijomis su R_3 -karbonilo halogenidu (VII) pagal lygtį:



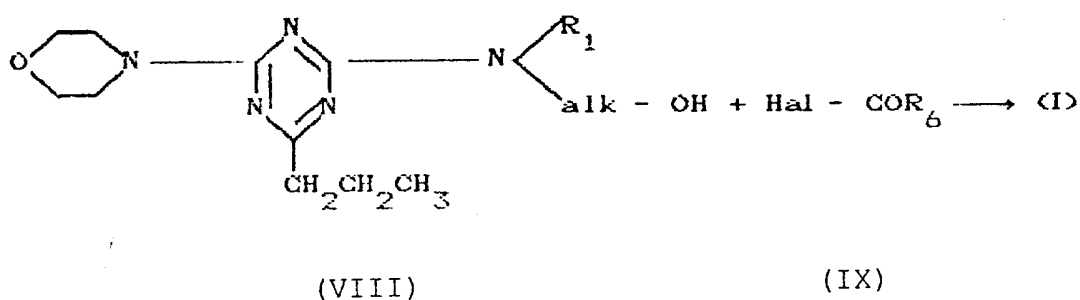
30

Šiose formulėse R_1 ir R_2 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes, Hal yra halogeno atomas, geriausiai chloro atomas. Ši pati savaime žinoma reakcija paprastai atliekama tokiaame organiniame tirpiklyje, kaip pvz., 35 dichlormetanas, dichloretanas arba piridinas, temperatūrai esant tarp kambario temperatūros ir tirpiklio virimo temperatūros ir dalyvaujant rūgšties akcep-

toriui, kaip tretinė organinė bazė pvz., trietilaminas arba piridinas) arba mineralinė bazė.

Pradiniai (VI) formulės junginiai gali būti gauti vienu iš aukščiau nurodytų būdų (a) arba (b).

(d) Kai (I) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo arba arilalkilo radikalas, o R_2 yra alkanoiloksialkilo, benzoiloksialkilo arba fenilacetiloksialkilo radikalas, be to, alkilo ir alkanolio radikalai turi 1-4 anglies atomus, vykdoma (VIII) formulės (-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino alkanolio reakcija ekvimoli-nėmis proporcijomis su R_6 -karbonilo halogenidu (IX) pagal lygtį:

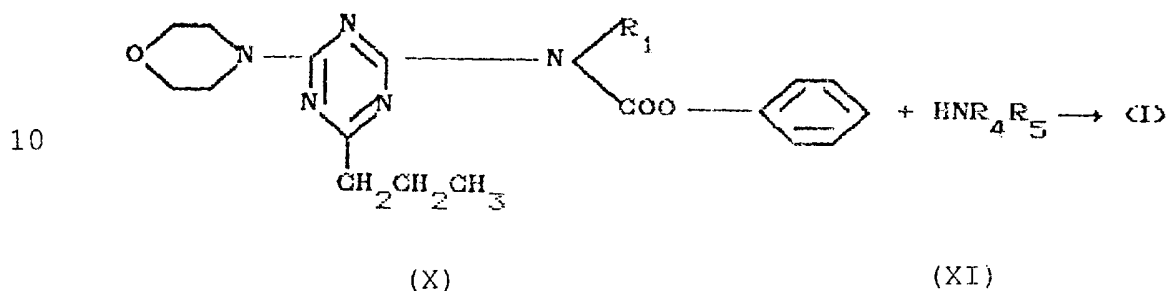


Šiose formulėse R_1 įgyja aukščiau nurodytą reikšmę, alk yra alkileno radikalas su C_1-C_4 , R_6 yra alkilo radikalas su C_1-C_4 , fenilas arba benzilas, o Hal yra halogeno atomas, geriausiai chloro atomas. Ši pati savaime žinoma reakcija paprastai atliekama organiniame tirpiklyje, kaip pvz., dichlormetane, dichloretane arba piridine, $0^\circ\text{C}-25^\circ\text{C}$ temperatūroje, dalyvaujant tokiam rūgšties akceptoriumi, kaip tretinė organinė bazė (pvz., trietilaminas arba piridinas) arba mineralinė bazė. Pradiniai (VIII) formulės junginiai gali būti gauti vienu iš aukščiau nurodytų būdų (a) arba (b).

35

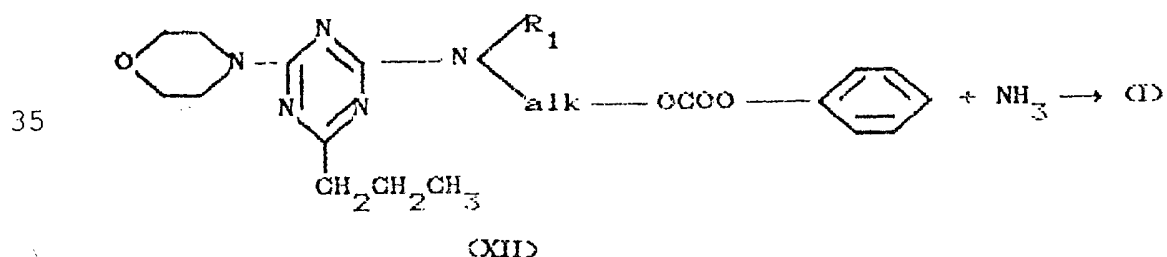
(e) Kai (I) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo arba arilalkilo radikalas, o R_2 yra grupė CONR_4R_5 ,

kurioje R_4 , R_5 yra vandenilis arba alkilo radikalas, be to, alkilo radikalai turi 1-4 anglies atomus, vykdoma (X) formulės (-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)-fenilkarbamato reakcija su azotiniu formulės HNR_4R_5 (XI) junginiu pagal lygtį:



15 Šiose formulėse R_1 , R_4 ir R_5 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes. Ši reakcija paprastai vykdoma tokiame inertiniame tirpiklyje kaip dichloretanas, -45°C – $+25^\circ\text{C}$ temperatūroje. Pradiniai (X) formulės junginiai gali būti gauti aukščiau nurodytu būdu (c), vykdant (VI) formulės 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino, kur R_1 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes, reakciją su R_3 -karbonilo halogenidu (VII), kur R_3 reiškia fenoksilo radiklą, o Hal yra halogeno atomas, geriausiai chloro atomas.

25 (f) Kai (1) formulėje R_1 yra vandenilio atomas, alkilo radikalas arba arilalkilas, o R_2 yra aminokarboniloksialkilo radikalas ir alkilo radikalas turi 1-4 anglies atomus, vykdo amoniako reakciją su 2-morfolino-4-(fenoksikarboniloksialkilamino)-6-propil-1,3,5-triazinu, kurio formulė (XII), pagal lygtį:

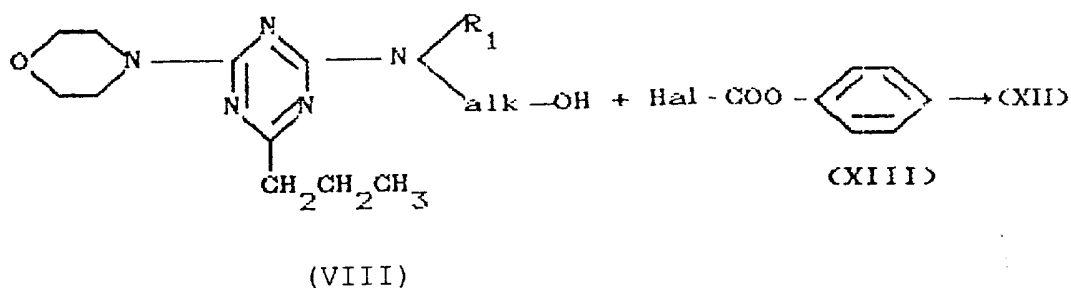


Šiose formulėse R_1 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes, o alk reiškia alkileno radikala su C_1-C_4 . Ši reakcija paprastai vykdoma inertiniame tirpiklyje, tokiaime kaip dichlormetanas, $-35 - -45^\circ C$ temperatūroje.

5

Pradiniai XII formulės junginiai gali būti gauti aukščiau nurodytu būdu (d), vykdant reakciją (XII) formulės (4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il) aminoalkanolo su (XIII) formulės fenilo halogenformiatu pagal lygtį:

10



15

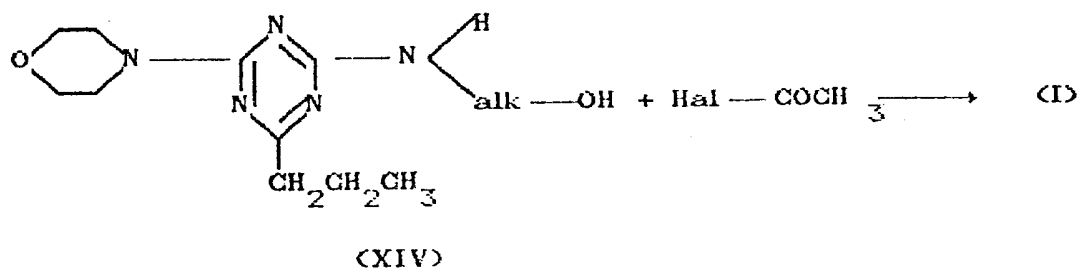
Šiose formulėse R_1 įgyja aukščiau nurodytas reikšmes, alk yra alkileno radikalas su C_1-C_4 , o Hal yra halogenas, geriau chloro atomas.

20

(g) Kai I formulėje R_1 yra acetilo radikalas, o R_2 yra acetoksialkilo radikalas, kurio alkilo radikalas turi 1-4 anglies atomus, vykdo reakciją bent 2 mol. acetilhalogenido, geriau acetilchlorido, su vienu mol. (XIV) formulės (4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)aminoalkanolio pagal lygtį:

25

30



35

Šiose formulėse alk reiškia alkileno radikala su C_1-C_4 , o Hal yra halogenas, geriau chloro atomas. Ši reakcija paprastai vykdoma inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, temperatūrai esant tarp kambario temperatūros ir tirpiklio virimo su grįžtamu šaldytuvu temperatūros, dalyvaujant bazei, tokiai kaip trietilaminas.

Pradiniai (XIV) formulės junginiai gali būti gauti pagal vieną iš aukščiau aprašytų būdų (a) arba (b).

Farmaciškai priimtinių rūgščių adityvinės druskos gali būti gautos iš I formulės 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų žinomais būdais.

Žemiau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja išradimą, neapribodami jo.

1 pavyzdys

Gavimas būdu (a)

2-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2 il)aminoetanolio gavimas būdu (a) (I junginys)

145.5 g (0.6 mol) 2-chlor-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino ištirpinama 600 ml dioksano. Į šį tirpalą maždaug per 80 minučių smarkiai maišant sulašinama 444 g (7.28 mol) 2-aminoetanolio tirpalo 600 ml dioksano. Po to reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 7 valandas. Susidaręs 2-aminoetanolio chlorhidratas atšaldomas, dekantuojamas ir sumažintame slėgyje pašalinamas dioksanas. Gautos nuosėdos ištirpinamos 5 litruose dietilo eterio. Šis tirpalas perplaunamas vandeniui, ir gautas po perplovimo vanduo dar kartą ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinės fazės apjungiamos ir išdžiovinamos virš magnio sulfato. Tirpiklis

pašalinamas sumažintame slėgyje. Gautos kietos nuosėdos perkristalinamos iš 50:50 (pagal tūrį) etilo acetato petrolio eteriu. Gaunama 169.8 g 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino etanolio.

5

Išeiga: 88%. Lyd. t.: 95-99°C.

$C_{12}H_{21}N_5O_2$ %.

10

Paskaič.: C 53.91, H 7.92, N 26.20

Rasta: C 54.30, H 8.10, N 26.13.

15

2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino etanolis gali būti dviejų skirtingų kristalinių formų, priklausomai nuo produkto perkristalinimo metanolyje (Lyd.t. 97-99°C) arba toluene (Lyd.t. 89-90°C).

20

Taip gaunami (I) formulės junginiai pateikti I lentelėje.

I lentelė

2-R-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai

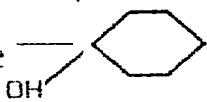
25

Junginys	Pakaitas R	Mol. (I)	Išeiga %	Lyd.t. (°C)	Analizė Paskaičiuota Rasta	
1	2	3	4	5	6	7
2	NHOH	1,1 (2)	51,6	93-93	C 55,68 H 8,20 N 32,24	55,70 8,19 32,19
3	NHCH ₂ CH ₂ OH ₂	2	86,6	95-96	C 55,51 H 8,18 N 24,91	55,02 8,26 24,42

I lentelė (tesinys)

1	2	3	4	5	6	7
4	$\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2\text{OH}$	2	74,6	79-80	C 56,95 H 8,47 N 23,73	56,95 8,61 23,42
5	$\text{NHCH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	3	90	104-105	C 55,52 H 8,19 N 24,91	55,50 8,00 23,48
6	$\text{NHCH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{C}_2\text{H}_5$	1 (3)	22,0	56-57	C 56,95 H 8,47 N 23,73	56,76 8,37 23,00
7	$\text{NH}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$	2	75,4	90-91	C 56,95 H 8,47 N 23,73	56,92 8,40 23,60
8	$\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	2	32,2	85-86	C 56,95 H 8,47 N 23,73	57,87 8,12 24,24
9	$\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2	62,6	32-33	C 55,51 H 8,19 N 24,91	55,48 8,30 24,86
10	$\text{NHNH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	2	42,7	44-45	C 55,52 N 24,91	55,60 24,99
11	$\text{NHCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$	2	68,7	119-120	C 56,95 H 8,47 N 23,73	56,76 8,37 23,00
12	$\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	2	61,0	110-111	C 51,37 H 7,64 N 21,41	50,94 7,53 21,16
13	$\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{CH}_3$	2	48,0	121-122	C 54,02 H 8,04 N 22,50	54,13 8,00 22,20

I lentelė (tęsinys)

1	2	3	4	5	6	7
14	$N(CH_2C_6H_5)C_2H_4OH$	2	50	57-58	C 63,86 H 7,56 N 19,60	64,60 7,76 19,80
15	$NHCH(CH_2OH)CHOHC_6H_5$	2	63	107- 108	C 61,13 H 7,24 N 18,77	62,00 7,45 18,92
16	(4) $NHCH_2CHOHCH_3$	2	38	97-98	C 55,52 H 8,19 N 24,91	56,30 8,42 24,70
17	(5) $NHCH_2CHOHCH_3$	2	49	94-95	C 55,52 H 8,19 N 24,91	55,64 8,13 24,73
18	$NHCH_2$ 	2	63	75-76	C 60,90 H 8,66 N 20,99	59,83 8,73 20,48
19(6)	 CH_2OH	2	47	134- 136	C 55,52 H 8,19 N 24,91	55,64 8,13 24,73
20	$NHN(CH_3)_2$	2	63,6	105- 106	C 54,14 H 8,97 N 31,58	54,39 8,81 31,65

(1) Amino molių skaičius pradinio produkto moliui;

5

(2) dalyvaujant 2 mol trietilamino;

(3) dalyvaujant 1 mol trietilamino;

10

(4) enantiomeras su (S) konfigūracija;

$$[\alpha]_D^{25} = 15.3 (C=1, \text{ metanolis});$$

(5) enantiomeras su R konfigūracija,

5

$$[\alpha]_D^{25} = -16.1 (C=1, \text{ metanolis});$$

(6) chlorhidratas.

- 10 2-chloro-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas, naudojamas kaip pradinis produktas šio pavyzdžio junginių sintezei, gaunamas būdu aprašytu T.Tsukijawa ir kt. (Vakugaku Zasshi 95, (1975), 512-520) iš 2,4-dichlor-6-propil-1,3,5-triazino. Pastarasis junginys gaunamas
15 R.Hirt ir kt. būdu (Helv. Chem. Acta, 33, (1950), 1365-69).

2 pavyzdys

Gavimas būdu (b)

20

a) Pradinio 2-[(4-chlor-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino]etanolio gavimas būdu (a) (I junginys)

- I 38.4 g (0.2 mol) 2,4-dichlor-6-propil-1,3,5-triazino
25 tirpalą 100 ml dioksano kambario temperatūroje įlašinama 24.4 g (0.4 mol) 2-aminoetanolio, ištirpinto 100-e ml dioksano. Po įlašinimo tirpalas maišomas per naktį. Chlorhidratas filtruojamas, filtratas išgarinamas sumažintame slėgyje. Gautos nuosėdos perkristalinamos iš etilacetato-heksano (50/50 pagal tūrį) mišinio. Gaunama 41.5 g 2-[(4chlor-6-propil-1,3,5-triazin-2-il) amino]etanolio.
30

Išeiga: 96%. Lyd.t. 87-88°C.

35

$C_8H_{13}ClN_4$ O analizė %.

Paskaič.: C 44.34, H 6.00, N 25.88, Cl 16.40

Rasta: C 44.42, H 6.17, N 25.69, Cl 16.52

**b) 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino]
etanolio gavimas**

5

I variantas

10.83 g (0.05 mol) 2-[(4-chlor-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino]etanolio ir 8.7 g (0.1 mol) sumaišoma 150 ml dioksano. Mišinio temperatūra pakeliama iki 41°C. Paskui susidaręs morfolino chlorhidratas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 minučių, po to atšaldomas ir filtruojamas. Filtratas išgarinamas ir nuosėdos perkristalinamos iš etilo acetato/heksano mišinio (50/50 pagal tūtrį). Gaunama 11.8 g 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino] etanolio.

Išeiga: 88.4%. Lyd.t.: 93-94°C.

20 Perkristalintas metanolio produktas lydosi 97-98°C temperatūroje ir yra identiškas (I) junginiui, gautam 1 pavyzdyje.

2 variantas

25

10.83 g (0.05 mol) 2-[(4-chlor-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino] etanolio ir 15.15 g (0.15 mol) N-metil-morfolino sumaišoma 100 ml dioksano. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 valandų, po to atšaldomas, o dioksanas pašalinamas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpinamas 200 ml etilo acetato. Tirpalas dukart perplaunamas 50 ml vandens, išdžiovinamas virš natrio sulfato ir koncentruojamas. Produktas kristalinamas išgarinimo metu. Gaunama 9.23 g 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino] etanolio, identiško produktui, gautam aukščiau aprašytu būdu.

35

3 pavyzdys

Gavimas būdu (c)

- 5 (a) Pradinių 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų gavimas

I. 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas (chlorhidratas)

10

Šis produktas yra aprašytas S.Murai ir kt. Japonijos
patento paraiškoje Nr. 69688 (74 Chem. Abstr. 81
(1974), 136188). Jį galima gauti tokiu būdu. Sumaišoma
87 g (1 mol) morfolino ir 8.6 g (0.05 mol) 2-amino-
15 chlor-6-propil-1,3,5-triazino. Mišinio temperatūra pa-
keliama iki 54°C. Paskui mišinys virinamas su grįžtamu
šaldytuvu 5 valandas. Reakcijos mišinys išgarinamas
sumažintame slėgyje, ir gautos nuosėdos pakartotinai
ištirpinamos etilo acetate. Tirpalas tris kartus per-
20 plaunamas vandeniu, paskui išdžiovinamas virš natrio
sulfato. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, o
nuosėdos perkristalinamos iš heksano. Gaunama 9.1 g 2-
amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino.

25 Išeiga: 82%.

Lyd.t.: 127-128°C.

30 Chlorhidratas; Lyd.t.: 210-211°C (izopropilo alkoholis/eteris).

$C_{10}H_{17}N_5HCl$ analizė %.

Paskaič.: C 46.24, H 6.94, N 26.97, Cl 13.68

35

Rasta: C 46.21, H 6.90, N 26.78, Cl 13.61.

2-amino-4-chlor-6-propil-1,3,5-triazinas, naudojamas šiame etape kaip pradinis produktas, gaunamas S.Murai ir kt. būdu (Japonijos patento paraiška Nr. 69688(74)).

2. 2-(metilamino(-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin) chlorhidratas)

Į 5.6 g (0.03 mol) 2-chlor-4-(metilamino)-6-propil-1,3,5-triazino tirpalą 50-tyje ml pridedama 8.7 g (0.1 mol) morfolino tirpalo 50 ml dioksano. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 valandas. Susidaręs morfolino chlorhidratas atšaldomas ir filtruojamas. Skiediklis pašalinamas sumažintame slėgyje, o nuosėdos atskiedžiamos chloroformu, perplaunamos vandeniu ir organinė fazė išdžiovinama virš natrio sulfato. Skiediklis išgarinamas, o nuosėdos perkristalinamos iš etilo acetato. Gaunama 5.3 g 2-(metilamino)-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino.

Išeiga: 74%, Lyd.t.:131-133°C.

Gautas produktas ištirpinamas karštame izopropilo alkoholyje. Į šį tirpalą pridedamas ekvivalentiškas druskos rūgšties tirpalo etilo eterio kiekis. Chlorhidratas kristalinamas atšaldant, filtruojamas, perplaunamas etilo eteriu ir išdžiovinamas.

Išeiga: 75%.

Lyd.t.:177-178°C.

$C_{11}H_{19}N_5OHCl$ analizė %.

Paskaič.: C 48.26, H 7.31, N 25.29, Cl 12.97

Rasta: C 48.38, 47.40, N 25.57, Cl 12.64.

2-chlor-4-(metilamino)-5-propil-1,3,5-triazinas, naudojamas šiame etape kaip pradinis produktas, gaunamas T.Tsujikawa ir kt. būdu (Uakugaku Zasshi 95, (1975), 512-520).

5

(b) 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų gavimas

I. N-amino-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2 il) acetamidas (21 junginys)

10

Į 11.2 g (0.05 mol) 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino tirpalą 100-e ml bevandenio piridino įlašinama 4 g (0.05 mol) acetilchlorido. Mišinys maišomas 6 valandas, paskui paliekamas stovėti 48 valandas. Piridino chlorhidratas filtruojamas ir išgarinamas sumažintame slėgyje. Gautos nuosėdos atskiedžiamos toluenu, kuris vėl išgarinamas. Paskui nuosėdos atskiedžiamos dichlormetanu, tirpalas perplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas virš natrio sulfato. Gautos po tirpiklio išgarinimo nuosėdos gryninamos chromatografija per silicio oksidą (eliuentas: (90:10 pagal tūrį) dichlormetanas/etanolis), o produktas galiausiai perkristalinamas iš etilo acetato. Gaunama 5.75 g N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il) acetamido.

25

Išeiga: 43.4%.

Lyd.t.: 141-142°C (21a junginys).

30

Chlorhidratas: Lyd.t.: 145-146°C (izopropilo alkoholis/eteris) (21b junginys).

$C_{12}H_{19}N_5O_2HCl$ analizė %.

35

Paskaič.: C 47.76, H 6.63, N 23.22, Cl 11.77

Rasta: C 47.78, H 6,73, N 22.80, Cl 11.62.

2. N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2 il) benza-
midas (chlorhidratas) (22 junginys)

I 11.2 g (0.05 mol) 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-
5 triazino tirpalą 200 ml dichloretano kambario tempe-
ratūroje pridedama iš eilės 7.7 g (0.055 mol)
benzilchlorido tirpalo 50 ml dichloretano ir 5.5 g
(0.055 mol) trietilamino 50 ml dichloretano. Mišinys
virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas, po to
10 atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada perplaunamas
vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, po to dar kartą
vandeniu. Organinė fazė išdžiovinama virš natrio sul-
fato ir tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje. Gau-
tos nuosėdos chromatografuojamos per silicio dioksida
15 (eliuentas: (95:5 pagal tūrį) dichlormetanas/etanolis),
galiausiai mišinys perkristalinamas iš eterio mišinio
(50:50 pagal tūrį). Susidaro chlorhidratas eteryje.
Taip gaunama 12.1 g N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-
triazin-2 il) benzamido.

20 Išeiga: 66.5%.

Lyd.t.: 197-198°C.

25 $C_{17}H_{21}N_5O_2 \cdot HCl$ analizė %.

Paskaič.: C 56.12, H 6.05, N 19.26, Cl 9.77

Rasta: C 56.30, H 6.50, N 19.16, Cl 9.54.

30 Junginiai, pateikti II lentelėje, gaunami, kaip nuro-
dyta, arba 3b pavyzdžio I būdu arba 3b pavyzdžio 2 bū-
du. (I)-chlorhidratas.

II lentelė

2-R-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas

Junginys	R	Metodas	Išga	Lyd.t. (°C)	Analizė	
					Paskaičiuota	Rasta
1	2	3	4	5	6	7
23	NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	3b.1	51,3	110-113	C 63,34 H 6,74 N 20,52	63,18 6,85 20,55
24	NHCOCH(CH ₃) ₂	3b.1	34,3	141	C 57,32 H 7,85 N 23,89	56,84 7,84 23,70
25a	N(CH ₃)COCH ₃	3b.1	34,8	60-61	C 55,91 H 7,53 N 25,09	56,02 7,57 25,05
25b	N(CH ₃)COCH ₃	3b.1	75,5	104-105	C 49,44 H 6,97 N 22,19	48,78 7,01 22,43
26	N(CH ₃)COCH(CH ₃) ₂	3b.1	38,5	36-37	C 58,62 H 8,16 N 22,80	58,78 8,33 22,62
27	N(CH ₃)COC ₆ H ₅	3b.2	46,5	122	C 57,22 H 6,36 N 18,54	56,78 6,40 18,28
28	NH-COOC ₆ H ₅	3b.2	24,8	154-155	C 59,48 H 6,12 N 20,41	59,60 6,32 20,31
29	NHOCOC ₆ H ₄ -pCl	3b.2	66	205-206	C 51,27 H 5,31 N 17,58	51,19 5,34 17,49

II lentelė (tęsinys)

1	2	3	4	5	6	7
30	$N(CH_3)COC_6H_4-pCl$	3b.2	72	96-97	C 57,52 58,07 H 5,90 6,17 N 18,63 18,65	
31	$NHCOC_6H_4-pCCH_3$	3b.2	33	199	C 54,89 54,83 H 6,14 6,17 N 17,78 17,80	
32	$N(CH_3)COC_6H_4-$ (I) $pOCH_3$	3b.2	56	120	C 55,94 53,40 H 6,42 6,48 N 17,17 17,22	
33	$NHCOC_6H_4-pCH_3$ (I)	3b.2	53	188	C 57,21 57,45 H 6,40 6,42 N 18,53 18,73	
34	$N(CH_3)COC_6H_4-$ (I) pCH_3	3b.2	74	99	C 58,23 58,08 H 6,69 6,73 N 17,87 18,11	
35	$(CH_3)COC_6H_3-$ (3,4-di- OCH_3)	3b.2	70	73	C 59,84 60,12 H 6,78 7,09 N 17,44 17,45	
36	$HCOC_6H_3-di-CH_3$	3b.2	45	232	C 58,23 58,42 H 6,69 6,65 N 17,87 17,72	

(I) Chlorhidratas

4 pavyzdys

Gavimas būdu (b)

- 5 1. [[2-(acetoksi)etil]amino]-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas (37 junginys)

I 13.4 g (0.05 mol) 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino]-etanolio (I junginys, gautas pagal
10 1 pvz.) tirpalą 200 ml dichloretano vienu metu 0-5°C temperatūroje įdedama 4.3 g (0.055 mol) acetilchlorido, ištirpinto 50 ml dichlormetano, ir 5.5 g (0.055 mol) trietilamino 50 ml dichlormetano. Šių dviejų reagentų
15 kiekį reguliuoja, kad reakcijos terpėje visada būtų chloranhidrido perteklius trietilamino atžvilgiu. Maišo 5°C temperatūroje vieną valandą, po to 12 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys iš eilės perplaunamas vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu bei vandeniu. Džiovinamas natrio sulfatu ir tirpiklis išga-
20 rinamas sumažintame slėgyje. Nuosėdos kristalinamos iš tolueno/heksano mišinio 1:2. Gautas produktas iš pradžių gryninamas per silicio dioksidą (eliuentas dichlormetanas/etanolis (95:5 pagal tūrį), paskui jis galiausiai perkristalinamas iš tolueno/heksano mišinio
25 (1:1). Gaunama 9.3 g 2-[[2-(acetoksi)etil] amino]-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazino.

Išeiga: 60%.

30 Lyd.t.: 94-95°C.

$C_{14}H_{23}N_5O_3$ analizė %.

Paskaič.: C 54.37, H 7.44, N 22.65

35

Rasta: C 54.98, H 7.69, N 22.62.

Taip pat gaunami junginiai, pateikti III lentelėje.

III lentelė

2-R-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai

Jungi- nys	PakaitasR	Išei- ga	Lyd.t. (°C)	Analizė	
				Paskai- čiuota	Rasta
1	2	3	4	5	6
38	NH(CH ₂) ₂ O-COCH-(CH ₃) ₂	59,3	54-55	C 56,97	56,86
				H 8,01	8,04
				N 20,77	20,74
39	NH(CH ₂) ₂ OCOC ₆ H ₅	67,4	98-99	C 61,46	61,52
				H 6,74	6,75
				N 18,86	18,91
40	NH(CH) O-COCH-C ₆ H ₅	63,4	63-64	C 62,34	62,45
				H 7,01	7,07
				N 18,18	18,15

5

5 pavyzdys

Gavimas būdu (e)

- 10 N,N-dimetil-N'-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas-2-il)karbamidas (41 junginys)

- 20°C temperatūroje tris valandas per 5 g (0.0145 mol) (4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2 il)-fenilkarbamato (28 junginio, gauto pagal 3 pvz.) tirpalą 100 ml bevandenio dichlormetano leidžiama dimetilamino dujų srovė. Po to mišinys paliekamas 12 valandų. Tada mišinys iš eilės perplaunamas atskiestu natrio hidroksido tirpalu bei vandeniu. Organinė fazė išdžiovinama virš natrio sulfato, ir tirpiškis išgarinamas sumažintame slėgyje. Gautos nuosėdos kristalinamos etilo acetato/heksano mišinio (50:50 pagal tūrį). Gaunama 1,7 g

N,N-dimetil-N'-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)-karbamido.

Išeiga: 39.9%.

5

Lyd.t.: 110-111°C.

$C_{13}H_{22}N_6O_2$ analizė %.

10

Paskaič.: C 53,06, H 7.48, N 28.57

Rasta: C 53.20, H 7.69, N 28.67.

6 pavyzdys

15

Gavimas būdu (f)

2-[[2-[(aminokarbonil)oksi]etilamino]-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinas (42 junginys)

20

Į vieną litrą skysto amoniako pridedama 19.4 g (0.05 mol) 2-morfolino-4-[[2-(fenoksikarbonil)oksietil] amino]-6-propil-1,3,5-triazino, ištirpinto 100 ml bevandenio di-chlormetano. Maišoma 7 valandas -35 - 45°C temperatūroje, Po to amoniakas išgarinamas, organinė fazė perplaunama iš eilės vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu bei vandeniu, išdžiovinama virš natrio sulfato, ir tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje. Gautos nuosėdos kristalinamos iš etilo acetato/heksano mišinio (50:50 pagal tūrį). Gaunama 1.51 g 2-[[2-[(aminokarbonil)oksi]etil] amino]-4-morfolino-6-1,3,5-triazino.

30

Išeiga: 97.4%.

35

Lyd.t.: 139-140°C.

$C_{13}H_{22}N_6O_3$ analizė %.

Paskaič.: C 50.32, H 7.09

Rasta: C 50.39, H 7.15.

5 2-morfolino-4-[[2-[(fenoksikarboniletil) amino] -6-propil-1,3,5-triazinas, naudojamas šiame pavyzdyje kaip pradinis produktas, gaunamas pagal 4 pvz. iš 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino] etanolio ir fenilchlormiato.

10

Išeiga: 85%.

Lyd.t.: 83-84°C.

15 $C_{19}H_{25}N_5O_4$ analizė %.

Paskaič.: C 58.91, H 6.46, N 18.0

Rasta: C 58.99, H 6.60, N 18.1.

20

7 pavyzdys

Gavimas būdu (g)

25 N-2-(acetoksi)etil-N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)acetamidas (43 junginys)

I 13.4 (0.05 mol) 2-[(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il)amino] -etanolio (I junginys, gautas pagal 1 pvz.) suspensiją 250 ml dichloretano, išlaikytą maždaug 20°C temperatūroje, pridedama 11.8 g (0.15 mol) trietilamino 50 ml dichloretano. Šis pridėjimas atliekamas taip: iš pradžių pridedama pusė chloranhidrido ir paliekama reaguoti 15 minučių, po to pridedama pusė trietilamino bei likusi chloranhidrido dalis, ir vėl paliekama reaguoti 15 minučių, mišinys pašildomas iki 55°C, ir galiausiai pridedama likusi trietilamino da-

30

35

lis. Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 7 valandas. Po to mišinį palieka vienai nakčiai įprastoje temperatūroje. Iš eilės mišinys perplaunamas vandeniniu natrio bikarbonato tirplau bei vandeniu.

5 Išdžiovinamas virš natrio sulfato ir filtruojamas, dalyvaujant noritui. Po tirpiklio išgarinimo sumažintame slėgyje gautos nuosėdos gryninamos chromatografija per silicio dioksida (eliuentas: dichlormetanas/etanolis (95:5 pagal tūrį)). Gautas produktas

10 šaltas kristalinamas iš heksano. Gaunama 6.35 g N-[2-(acetoksi)etil]-N-(4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazin-2-il) acetamido.

Išeiga: 36.2 %.

15

Lyd.t.: 49-50°C.

$C_{16}H_{25}N_5O_4$ analizė %.

20

Paskaič.: C 54.70, H 7.12, N 19.94

Rasta: C 55.22, H 7.22, N 20.0.

25

Kaip buvo nurodyta aukščiau, (I) formulės 2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinai, o taip pat jų adityvinės netoksiškų rūgščių druskos pasižymi cholinerginės sistemos hipofunkcijos veikimo korekcijos savybe. Ši išskirtinė savybė išryškėjo kaip farmakologinių bandymų serijos rezultatas ir paaiškėjo, kad

30 junginiai pagal šį išradimą daro poveikį, panašų į cholinerginių junginių, tokių kaip oksotremorinas, arekolinas arba fizostigminas, poveikį arba veikia prieš cholinerginį antagonistą, tokį kaip skopolaminas.

35

Buvo atliekami šio išradimo junginių farmakologiniai bandymai, kurių rezultatai pateikiami žemiau.

1. Oksotremorino cholinerginių poveikių potencializacija.

Šio bandymo tikslas (P.C.Pathbun ir kt. Psychopharmacologia, 4, (1963), 114-125) buvo įrodyti, kad junginiai pagal šį išradimą sustiprina centrinis ir periferinius cholinerginius poveikius, sukeltus oksotremorino, kurio nedidelė dozė buvo įvesta pelei. Periferinės cholinerginės aktyvacijos laipsnis matuojamas pagal seilių išsiskyrimą, kiekybiškai nustatoma pagal tokią atskaitos sistemą:

0 taškų: seilių išsiskyrimas neviršija paprastos pelės seilių išsiskyrimo;

15

1 taškas: nedaug seilių yra apie dantis;

2 taškai: seilės sudaro nedidelę siaurą juostelę aplink burną;

20

4 taškai: seilės sušlapina odą po smakru;

6 taškai: seilės teka iš burnos, pvz., ant priekinių galūnių.

25

Tarpiniai taškai nenaudojami ir seilės nuvalomos po kiekvieno stebėjimo.

Centrinės cholinerginės aktyvacijos laipsnis matuojamas pagal tremogeninį poveikį, kiekybiškai įvertinama pagal tokią atskaitos sistemą:

30

0 taškų: drebėjimo nėra;

35

1 taškas: atsitiktinis lengvas periodinis drebulys;

2 taškai: nestiprus dažnai pasikartojantis drebulys;

4 taškai: stiprus drebulys su ramybės tarpais;

6 taškai: labai stiprus, beveik pastovus drebulys.

5 Pelių patinėliai NMRI (20-25 g) suskirstomi į keturias grupes po penkis gyvūnėlius, o būtent: viena kontrolinė grupė ir trys apdorojamos grupės. Tiriamas junginys įvedamas intraperitonaliniu būdu (į pilvaplėvę) trijose apdorojamosiose grupėse lygiomis dozėmis 20 minučių prieš
10 oksotremorino įvedimą. Oksotremorinas įvedamas intraperitonaliniu būdu kiekvienoje tiriamoje grupėje ir kontrolinėje grupėje (0.05 mg/kg 10 ml/kg fiziologinio serumo tirpale). Ši dozė atitinka maždaug minimalią
15 dozę oksotremorino, kuris sukelia drebulį ir seilių išsiskyrimą.

Po oksotremorino įvedimo gyvūneliai patalpinami atskirai į nedidelius narvelius ir jie stebimi kas 5 minutes iki visiško cholinerginių poveikių išnykimo.
20 Kiekvienai grupei sumuojami individualūs taškai per duotą stebėjimo laiką, ir tai įgalina sudaryti kreivę, rodančią taškų sumos priklausomybę nuo laiko, būdingą kiekvienai grupei. Vidutinės paviršių po kreivėmis, gautomis kiekvienai iš apdorotų grupių, reikšmės lyginamos su vidutine paviršiaus po kreive, atitinkančia
25 kontrolinę grupę, reikšme, ir statistinė analizė atliekama pagal Mann-Witney būdą. Kaip šio palyginimo rezultatas gali būti nustatyta "minimali aktyvi dozė". Ši "minimali aktyvi dozė" yra minimali junginio dozė,
30 būtina sukelti seilių išsiskyrimo arba tremogeninio oksotremorino poveikio potencializaciją, arba kitaip sakant, gauti paviršių, didesnę negu paviršius po kreive, gauta kontrolinei grupei.

35 Rezultatai, gauti šiai grupei, įrodo, kad išradimo junginiai sustiprina oksotremorino poveikį seilių išsiskyrimui vartojant minimalią 7.7 mg/kg dozę ir su-

stiprina tremogeninį poveikį vartojant minimalią 8-112 mg/kg dozę. Be to, minimalios aktyvios dozės pačios nepasižymi cholinerginiu poveikiu ir yra toli nuo mirtinų dozių, nustratomų Irvino bandymu. Be to, šis bandymas parodė, kad kai kurie junginiai pagal šią išradimą, įvesti minimalia aktyvia doze, pasižymi ilgesniu veikimu, negu 1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-3-piridinkarboksirūgšties (arekolino) metilo esteris, kuris yra gerai žinomas cholinerginis junginys. Tuo būdu išradimo junginiai rodo seilių išsiskyrimo poveikių ir tremogeninių oksotremorino poveikių potencializaciją, praėjus 20 minučių po jų įvedimo minimalia doze, tuo tarpu kai arekolinas tokiose pačiose sąlygose neparodo jokios potencializacijos.

15

2. Padidinto aktyvumo, sukkelto skopolaminu, stabdymas.

Gyvūnas, pirmą kartą patalpintas į naują supančią aplinką, rodo intensyvių nuoseklių aktyvumą, tyrinėjant šią aplinką. Palaipsnis šio aktyvumo mažėjimas ir jo visiškas išnykimas, kitaip sakant, pripratimas prie naujos aplinkos gali būti laikomas elementaria apmokymo forma. Ši elementari apmokymo forma jautri medikamentų įtakai, kurie palengvina arba sulėtina apmokymą (A. Platel ir kt. Psychopharmacology 78, (1982), 346-352). Taip, pvz., skopolaminas, junginys, kuris skatina atminties sutrikimus, sukelia padidintą žiurkės, patalpintos į naują aplinką, pažintinį aktyvumą, ir šis reiškinys susijęs su centriniu šio junginio anticholinerginiu aktyvumu. (W.J. Stewart ir kt. Psychopharmacologia 44, (1975), 291-295). Tuo tarpu cholinerginis antagonistas, toks kaip fizostigminas, veikia prieš padidintą aktyvumą.

Žemiau aprašomame bandyme šio išradimo junginiai, priklausomai nuo jų tirpumo įvedami arba į fiziologinį serumą, arba į atitinkamą nešiklį (paprastai buferinį

tirpalą-citrata, kurio pH 5). Šis bandymas įgalina nustatyti, kad šio išradimo junginių aktyvumas palyginamas su fizostigmino aktyvumu. Jis remiasi, iš vienos pusės, originaliu būdu, aprašytu A. Platel (nuo-
5 roda aukščiau) ir, iš kitos pusės, matavimų registracijos automatizacijos būdu, aprašytu H.J. Tauger ir kt. (J. Neuroscience Methods, 10, (1984), 237-245). Šiame bandyme naudoja žiurkių patinėlius Sprague-Dawley SPF (Specific Pathogens Free, 160-200 g). Savaitę
10 prieš eksperimentą šie gyvūnėliai laikomi normaliose sąlygose grupėmis po 15 standartiniuose grotelėmis atskirtuose narveliuose su laisvu priejimu prie maisto ir gėrimo. Eksperimento pradžioje žiurkės suskirstomos į keturias vienarūšes grupes po 10 gyvūnėlių ir valandą
15 pratinamos prie eksperimento aplinkos. Po to kiekviena grupė gyvūnėlių apdorojama tokiu būdu:

- 1 grupė gauna dvi intraperitonines fiziologinio serumo arba naudojamo nešiklio injekcijas vienu metu;
20
- 2 grupė gauna vieną intraperitoninę fiziologinio serumo arba naudojamo nešiklio injekciją su (0.5 mg/kg skopolamino tirpale);
- 3 grupė gauna vieną tiriamo junginio tirpalo atitinkamame nešiklyje intraperitoninę injekciją ir vieną fiziologinio serumo arba naudojamo nešiklio intraperitoninę injekciją;
25
- 4 grupė gauna vieną tiriamo junginio intraperitoninę injekciją ir vieną 0.5 mg/kg skopolamino intraperitoninę injekciją.
30

Po 30 minučių po tokio apdorojimo vienu metu tiria
35 visas keturias gyvūnų grupes. Tam kiekvieną grupę patalpina į kvadratinę kamerą (100x100 cm) su grotelių grindimis ir viena 50 cm aukščio vertikalia sienele.

Kiekviena iš šių kamerų turi 16 zonų, įskaitant 4 zonas kampuose, 4 centrines zonas ir 8 periferines zonas. Be to, kiekviena kamera aprūpinta 2 eilėmis infraraudonojo spinduliavimo elementų, išdėstytų 2 cm virš grindų horizontaliems gyvūnėlių judėjimams registruoti ir 2 eilėmis infraraudonojo spinduliavimo elementų, išdėstytų 10 cm aukštyje nuo grindų vertikaliniams judėjimams registruoti. Šie infraraudonojo spinduliavimo elementai sujungti su mikroprocesoriumi, kuris įgalina vienai gyvūnėlių grupei nustatyti vidutinį nueitą nuotolį (cm), nustatyti vidutinį atliktų išsitiesinimų skaičių, o taip pat horizontalių judėjimų įvairiose centrinėse, periferinėse ir kampinėse zonose, pasiskirstymą, išreikštą vidutiniu buvimo tose įvairiose zonose laiku.

Kiekvieną nagrinėjamą junginį tiria, naudodami bent tris dozes, pagal kurias nustato minimalią aktyvią dozę, kuri stabdo per didelį aktyvumą, kuri sukelia intraperitoninis 0.5 mg/kg skopolamino įvedimas. Po to lygina arba reikšmes, gautas 2 grupėje, apdorotoje tik skopolaminu, su reikšmėmis, kurios gautos 4 grupėje, apdorotoje skopolaminu ir tiriamu junginiu, arba reikšmes gautas 4 grupėje, su reikšmėmis, gautomis 3 grupėje, apdorotoje tik tiriamu junginiu. Kontrolinė grupė yra naudojama skopolamino, įvesto 2 grupei, veikimo kontrolei. Visais atvejais pastebėtus skirtumus statistiškai įvertina Mann-Witney būdu. Gauti šiame bandyme rezultatai rodo, kad išradimo junginiai pasižymi geru stabdančiu aktyvumu padidinto aktyvumo, sukkelto skopolaminu, atžvilgiu. Nustatytos šiems junginiams minimalios aktyvios dozės yra 1-89 mg/kg. Tačiau priešingai fizostigminui, kuris yra neaktyvus, kai įvedamas daugiau kaip 15 minučių prieš matavimus, junginiai pagal šį išradimą pasižymi stabdančiu aktyvumu, kai jie įvedami 30 minučių prieš matavimus. Taigi, jų veikimas tęsiasi ilgiau negu fizostigmino.

3. Skopolamino poveikio stabdymas elektroencefalogramoje (EEG).

Skopolamino įvedimas žmogui arba gyvuliui sukelia at-
5 minties sutrikimus, palyginamus su sutrikimais, kurie
pasireiškia normalaus arba patologinio senėjimo metu.
Pacientams, sergantiems Alzhaimerio tipo senatvės silp-
naprotyste, susilpninami atminties sutrikimai, naudo-
jant fizostigminą, junginį, kuris stabdo acetil-cho-
10 linesterazę. Skopolaminas, įvestas žiurkėms intraperi-
toniu būdu 0.5 mg/kg dozėmis, sukelia EEG spektro
pakitimus, kurie pasireiškia galingumo juostos padidė-
jimu 8 Hz, galingumo juostų sumažėjimu 20.8-40 Hz, o
taip pat bendru EEG spektro galingumo padidėjimu.
15 Fizostigminas veikia prieš šiuos pakitimus.

Šio eksperimento tikslas yra patvirtinimas elektro-
encefalogramos kiekybinės analizės būdu to fakto, kad
šio išradimo junginiai pasižymi skopolamino poveikio
20 EEG spektrui neutralizavimo savybe (P.Etevenon Elek-
troencefalografija su ESM. Kiekybinė analizė ir
statistika. Copedith, Paryžius, 1987). Šiame bandyme
naudojami žiurkių patinėliai Albinos Sprague-Dawly SPF
(160-200 g). Kai gyvūnėliai pasiekia 3 mėnesių amžių,
25 jiems įaugina aseptiškai su bendra anestezija 5 kor-
tikalinius elektrodus: vieną neutralų elektrodą, vieną
kaktos kairiąją ir vieną kaktos dešiniąją, taip pat vieną
sprando kairiąją ir vieną sprando dešiniąją (P.Etevenon,
nuoroda aukščiau).

30

Bandymą atlieka, kai gyvūnėliai pasiekia maždaug 15 mė-
nesių amžių. Gyvūnėliai laikomi individualiuose narve-
liuose, jie gauna vandenį ir maistą pagal poreikius ir
jie gyvena reguliarių paros ciklą, į kuriį įeina tamsos
35 periodas nuo 18 valandos vakaro iki 6 valandos ryto.
Kartu gyvūnėliai palaipsniui pripranta prie garso
nepraleidžiančių kabinų narvelių, kurias jie paskui
užims EEG registravimui, o taip pat prie eksperimento

sąlygų, įvedant placebo intraperitoniniu būdu. Junginius įveda iš karto prieš EEG įrašą. Žiurkes suskirsto grupėmis po 8 gyvulėlius ir užrašo 16 EEG spektro pavyzdžių per 5 sekundes (du EEG spektrai vienam gyvūnėliui). Po to gauti spektrai analizuojami ESM, ir tai įgalina kiekvienai grupei nustatyti vidurkį iš 16 gautų matavimų bei paskaičiuoti iš jo bendrą EEG spektro galingumą vienam gyvulėliui, o taip pat to galingumo (%) pasiskirstymą įvairiose dažnių juostose. Šią operaciją (spektro įrašus) kartoja 9 kartus (bendra trukmė 121 min.). Tiriama junginio poveikis skaičiuojamas iš rezultatų, gautų skirtingoms gyvūnėlių grupėms, kurioms buvo įvestas atitinkamai tiriamas junginys, skopolaminas ir placebo, statistinio palyginimo. Žemiau pateikiamoje IV lentelėje kai kuriems išradimo

junginiams, įvestiems intraperitoniniu būdu ir nurodyta doze, pateiktas 6.4-9.6 Hz (vid. 8 Hz) galingumo juostos padidėjimo, sukulto intraperitoniniu 0.5 mg.kg skopolamino įvedimu, sumažinimo procentas.

IV lentelė

Skopolamino poveikio EEG 6.4-9.6 Hz juostoje slopinimas

Junginys	Dozė	Slopinimas (%)
1	5.3	52
7	29.5	50
9	8.8	53.3
20	2.7	66.7
21a	2.7	100
22	3.6	66.7
25a	0.88	46.7
26	3.1	55.6
27	12	93.8
37	9.9	53.3
43	11.2	77.8
fizostigminas	0.4	76.8

Rezultatai rodo, kad išradimo junginiai, kaip ir fizostigminas, slopina skopolamino poveikį elektroencefalogramai. Matyti, kad šis slopinimas siekia net 50%
5 prie palyginus nedidelių dozių, labai tolimų nuo toksiškų dozių, ko negalima pasakyti apie fizostigminą.

4. Pasyvus nukrypimas su daugkartiniais bandymais

10 Šio išradimo junginiai buvo tiriami, norint išnagrinėti, iš vienos pusės, jų pagalbos apmokymui savybę, išreikštą bandymų, reikalingų iš anksto apibrėžto kriterijaus pasiekimui, skaičiaus sumažinimu, ir iš kitos
15 pusės, jų savybę priešintis amnezijai, sukeltai skopolamino įvedimo. Tam naudojo pasyvaus nukrypimo su daugkartiniais bandymais būdą. Šis būdas gerai žinomas poveikių, kuriuos daro produktai atminčiai ir apmokymui, įvertinimo srityje (A.Pine ir kt. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 82 (1985), 5227-5230).

20 Bandymas atliekamas su žiurkių Sprague-Dawley patinėliais (160-200 g), kurie eksperimento metu laikomi standartiniuose narveliuose. Naudojamas įrenginys yra kvadratinis skaidrus 35 cm pločio ir 25 cm aukščio narvelis su įrengtomis elektrifikuotomis grindimis. Ant
25 grindų viename iš kampų įrengiamas guminis izoliacinis sluoksnis (10x17 cm).

Junginių sugebėjimo padėti apmokymui įvertinimas atliekamas tokiu bandymu. Kiekvieną gyvūną patalpina ant
30 guminio sluoksnio ir pažymi laiką, kurį gyvūnėlis užtrunka iki sprendimo palikti šią vietą, kad ištirtų narvelį. Po 20 sekundžių tyrimo gyvūnėlis gauna smūgį elektros srove (trukmė 3 sekundės) į letenėles, kas priverčia bėgti. Žiurkę iš karto išima iš įrenginio ir
35 patalpina įprastame narvelyje. Šį eksperimentą kartoja iki tol, kol gyvūnėlis bent 180 sekundžių pasilieka ant guminio sluoksnio, kad negautų elektros srovės smūgio.

- Apmokymas išreiškiamas vidutiniu bandymų skaičiumi, reikalingu kad gyvūnėlis užtruktų ant guminio sluoksnio 180 sekundžių. 180 sekundžių buvimo ant guminio sluoksnio laikas laikomas maksimalia pasiekama charakteristika, gyvūnėliui norint išvengti elektros srovės smūgio. Žiurkės, kurios išbūna šį laiką ant sluoksnio, įgyja nukrypimo refleksą ir jas vėl patalpina į įprastą narvelį be elektros srovės smūgio gavimo.
- 5
- 10 Junginio sugebėjimo padėti atminties išlaikymui laikui bėgant ištyrimui atliekamas toks eksperimentas. Su kiekvienu gyvūnėliu atliekami keturi 0, 4, 24 ir 28 valandų bandymai. Pirmame bandyme (laikas 0) gyvūnėlis padedamas ant guminio sluoksnio ir pažymimas laikas iki to momento, kai gyvūnėlis nusprendžia palikti šią vietą ir ištirti narvelį. Po 20 sekundžių tyrimo gyvūnėlis gauna smūgį elektros srove (trukmė 3 sekundės) į letenėles, kas priverčia bėgti. Žiurkę iš karto išima iš įrenginio ir patalpina įprastame narvelyje. Per tris
- 15
- 20 bandymus iš eilės (laikas 0, 4, 24 ir 48 valandos) gyvūnėlį vėl padeda ant guminio sluoksnio ir pažymi laiką iki to sluoksnio palikimo. Kai tik keturios gyvūnėlio letenėlės patenka ant grotelių, jis gauna elektros srovės smūgį ir nedelsiant išimamas iš
- 25
- įrenginio.
- Eksperimento pradžioje žiurkės suskirstomos į 4 vienarūšės grupes po 15 gyvūnėlių. 20 minučių prieš kiekvieną eksperimentą kiekviena grupė yra apdorojama:
- 30
- 1 grupė gauna vieną intraperitoninę fiziologinio serumo injekciją;
- 2 grupė gauna vieną intraperitoninę tiriamo junginio
- 35
- injekciją;

3 grupė gauna vieną intraperitoninę 0.5 mg skopolamino injekciją;

5 4 grupė gauna vienu metu vieną intraperitoninę injekciją skopolamino ir vieną tiriamo junginio injekciją.

10 1 ir 2 grupės naudojamos pirmam eksperimente, o 3 ir 4 grupės naudojamos antram eksperimente. Rezultatai, gauti šiame eksperimente, pateikti V lentelėje. Šioje lentelėje nurodytas tiriamas junginys (I lentelė) ir intraperitoniniu būdu įvesta dozė, išreikšta mg/kg (2 stulpelis). 3 ir 4 stulpeliuose pateikti rezultatai, gauti apmokymo įvertinimo bandyme. Skaičiai rodo vi-

15 dutinį bandymų skaičių, reikalingą, kad kontrolinis gyvūnėlis (I grupė) arba apdorotas junginiu gyvūnėlis (2 grupė) išmokytų būti ant guminio sluoksnio 180 sekundžių, taip išvengdamas elektros srovės smūgio. Rezultatai buvo analizuojami pagal Student'o testą. 5-12

20 stulpeliuose pateikti rezultatai, gauti atminties išlaikymo įvertinimo eksperimente. 5-8 stulpeliuose skaičiai rodo vidutinį buvimo laiką, pažymėtą atitinkamai 0, 4, 24 ir 28 valandų laiku gyvūnėlių 3 grupei, apdorotai tik skopolaminu, o stulpeliuose 9-12

25 pateikti skaičiai, atitinkantys 4 grupės gyvūnėlius, apdorotus vienu metu ir skopolaminu, ir tiriamu junginiu (doze, nurodyta antrame stulpelyje). Palanki junginio įtaka veikiant prieš amneziją, sukeltą skopolamino, įrodyta kiekviename eksperimente, padidėjusiu

30 buvimo ant guminio sluoksnio laiku. Pastebėti skirtumai buvo statistiškai išanalizuoti Mann-Witney būdu.

V lentelė

Atminties išlaikymas

5 Buvimo laikas (sekundėmis)

Jun- gi- nys	Dozė mg/kg	Apmokymas		3 grupė				4 grupė			
		vid. ban- dymų sk.		0	4	24	28	0	4	24	28
		1 grupė	2 grupė								
1	5,35	2,27	1,53	1,27	13,3	24,2	26,3	2,7	44,8	61,3	102,7
7	29,54	2,67	2,57	1,0	1,5	3,3	4,0	1,3	7,3	22,5	52,1
9	8,72	2,27	2,0	1,4	2,3	3,3	5,7	3,3	67,9	62,7	180,3
10	28,14	2,87	2,07	1,8	4,5	2,3	4,5	5,5	15,7	31,1	34,1
20	2,55	1,93	1,53	1,1	2,5	4,6	5,5	2,7	55,3	57,7	87,9
21a	2,65	1,60	1,53	2,4	9,7	9,1	33,9	3,4	60,4	74,6	102,4
22	3,64	2,20	1,0	1,7	11,1	20,3	12,8	2,8	70,9	82,8	137,6
25a	0,89	2,07	2,07	2,1	3,0	7,7	3,3	1,7	8,1	34,7	4,5
27	3,78	2,20	1,13	1,9	8,9	31,6	54,1	11,3	88,6	111,5	133,5
37	9,6	2,0	1,3	1,0	2,5	4,5	5,8	2,9	24,0	44,4	49,9
41	9,12	2,53	1,33	1,0	2,5	7,0	7,7	1,3	15,8	27,3	66,3
fizo- stigminas	0,4	2,60	2,30	1,7	1,4	6,9	21,3	1,9	17,8	56,2	53,4

Iš šios lentelės matyti, kad:

- 10 šio išradimo junginiai padeda nukrypimo reflekso ap-
mokymui: vidutinis skaičius bandymų, reikalingų pa-
siekti iš anksto apibrėžtą kriterijų (maksimalus 180
sekundžių buvimo ant slauksnio laikas), yra mažesnis
apdorotiems gyvūnėliams (4 stulpelis) negu kontroli-
15 niams gyvūnėliams (3 stulpelis);

- skopolamino amnezinis poveikis labai aiškiai iš-
reikštas: matyti, kad 3 grupės gyvūnėlių (8 stulpelis)
buvimo ant slauksnio laikas aiškiai mažesnis negu 180 se-
20 kundžių, gautų kontroliniams gyvūnėliams po vidutinio

bandymų skaičiaus (3 stulpelis), ir šiose sąlygose palankus išradimo junginių priešinimasis skopolamino sukeltai amnezijai yra labai aiškiai išreikštas: 4 grupės gyvūnėlių, kurie apdoroti kartu ir skopolaminu, ir išradimo junginiu, buvimo ant guminio sluoksnio laikas kiekviename eksperimente žymiai didesnis negu 3 grupės gyvūnėlių, apdorotų tik skopolaminu (palyginkite 5 stulpelio rezultatus su 9 stulpelio rezultatais, 6 stulpelio rezultatus su 10 stulpelio rezultatais ir t.t.);

fizostigminas palankiai veikia prieš skopolamino sukeltą amneziją, panašiai kaip šio išradimo junginiai, tačiau vartojant dozes, sukeliančias šalutinius poveikius ir labai artimas toksiškai, ko negalima pasakyti apie šio išradimo junginius.

5. Toksiškumas

Išradimo junginių toksiškumas nustatomas pelės NMRI patinėliams Irvino testu (S. Irwin, Psychopharmacologia 13, (1968), 222-257). Pelių grupėms po tris intraperitoniniu būdu buvo leidžiamos didėjančios tiriamo junginio dozės iki tol, kol buvo pasiekta mirtina dozė, sukelianti dviejų iš trijų gyvūnėlių mirtį per 48 valandas. Žemiau pateikiamoje lentelėje VI pateikiamos mirtinos dozės išradimo junginiams. Iš jos aišku, kad išradimo junginiai yra mažai toksiški, priešingai fizostigminui.

VI lentelė

Junginys	Mirtina dozė (mg/kg)	Junginys	Mirtina dozė (mg/kg)
1	2	3	4
1	802	23	>1024
2	718	24	880
3	844	25a	838

VI lentelė (tęsinys)

1	2	3	4
		25b	947
4	886	26	922
5	563	27	1133
6	886	28	1030
7	886	29	398
8	886	30	1125
9	844	31	511
10	844	32	1222
11	892	33	1132
12	982	34	1174
13	934	35	401
14	>1073	36	1174
15	1121	37	928
16	844	38	>1012
17	844	39	>1114
18	1007	40	1157
19	1031	41	294
20	799	42	>931
21a	996	43	351
21b	905	fizostigminas	0,82
22	1091		

6. Dozavimas ir įvedimas.

- 5 Farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra šio išradimo junginių, gali būti įvestos peroraliniu, parenteraliu ir rektaliniu būdu.. Farmacinės kompozicijos, kurios gali būti geriamos peroraliai, gali būti kietos arba skystos, pvz., tablečių, piliulių, dražė, želatininių kapsulių, tirpalų, sirupų ir t.t. pavidalo. Taip pat kompozicijos, kurios gali būti naudojamos parenteraliai, gali būti žinomų farmacinių formų, kaip tirpalai, suspensijos, vandeninės arba aliejinės emulsijos. Farmacinės kompozicijos, skirtos rektaliniam įvedimui, paprastai yra žvakučių pavidalo.

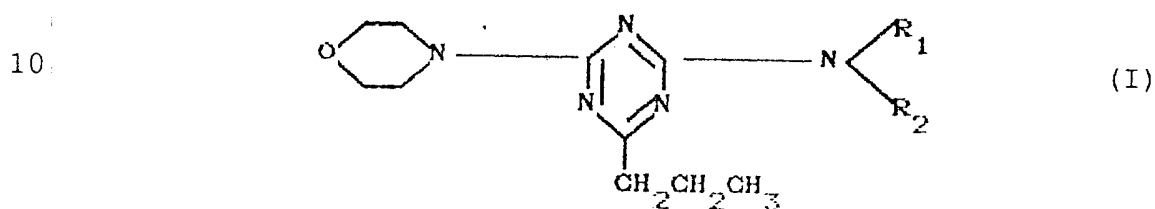
Farmacinės priemonės tokios kaip išvirškščiami tirpalai, išvirškščiamos suspensijos, tabletės, lašai, žvakutės ir t.t. gaunami įprastais farmacinių naudojamais būdais. Farmacinės formos apima tokias kompozicijas, kurios įgalina palaipsniui atpalaiduoti aktyvų produktą. Išradimo junginiai sumaišomi su netoksišku farmaciškai priimtinu kietu arba skystu nešėju ir tam tikrais atvejais su dispergentu, dezintegratoriumi, stabilizatoriumi ir t.t. Jei reikia, ten galima pridėti saldinančių, dažančių medžiagų ir t.t. Procentinė aktyvaus produkto dalis gali keistis labai plačiose ribose priklausomai nuo vaistų vartojimo dažnumo. Kai dėl kasdieninio dozavimo, ji gali keistis labai plačiame vienetinių dozių diapazone, pvz., 0.1-2 g aktyvaus produkto priklausomai nuo įvedimo būdo. Pvz., ši dozė gali būti 0.25-0.75 g, geriau 0.5 g tris kartus per dieną, kai junginys tablečių formos.

Kaip neapribojantis kompozicijos, kurios sudėtyje yra (I) formulės junginio ir kuri skirta peroraliniam naudojimui, pavyzdys žemiau pateikiama tablečių sudėtis:

(I) formulės junginys	250 g
Metilceliuliozė	200 g
Sausa laktozė	154 g
Aerozilas	5 mg
Bevandenė citrinos rūgštis	60 mg
Talkas	11 mg
Magnio stearatas	20 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

2-amino-4-morfolino-6-propil-1,3,5-triazinų dariniai,
 jų optiniai izomerai ir jų raceminės formos, kurių
 5 bendra formulė yra (I):



kurioje

15

R_1 yra vandenilio atomas, alkilo, arilalkilo arba
 acetilo radikalas;

R_2 yra hidroksilo grupė, hidroksialkilo, alkoksialkilo,
 20 dialkilamino, arilhidroksialkilo, hidroksicikloalkilo,
 alkilo, alkanoiloksialkilo, benzoiloksialkilo, fenil-
 acetiloksialkilo arba aminokarboniloksialkilo radika-
 las, grupė COR_3 , kurioje R_3 yra alkilo, arilo, halo-
 genarilo, alkilarilo, alkoksiarilo, arilalkilo arba
 25 ariloksilo radikalas, arba grupė $CONR_4R_5$, kurioje R_4 ir
 R_5 yra vandenilis arba alkilo radikalas, arba

R_1 ir R_2 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra
 prijungti, sudaro alkilenimino radikalą, pakeistą hi-
 30 droksialkilo radikalų, ir tada alkilo, alkoksilo ir
 alkanoilo radikalai turi 1-4 anglies atomus, o
 cikloalkilo ir alkilenimino radikalai turi 4-6 anglies
 atomus su tuo apribojimu, kad kai R_1 yra acetilo
 radikalas, R_2 yra acetoksialkilo radikalas,

35

o taip pat jų netoksiškų farmaciškai priimtinių rūgščių
 adityvinės druskos kaip cholinerginė priemonė.