

(19)



(10) **LT 5143 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5143**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07C217/48**
A61K 31/138
A61P 25/00

(21) Paraiškos numeris: **2003 075**

(22) Paraiškos padavimo data: **2003 08 11**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2004 06 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US02/03385**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 02 20**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 08 11**

(30) Prioritetas: **60/273,730, 2001 03 06, US**

(72) Išradėjas:

Edward Luis MATTIUZ, US
John-Michael SAUER, US
William Joe WHEELER, US
David Taiwai WONG, US

(73) Patent savininkas:

ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila GERASIMOVIČ, Vingrių g. 13-42, LT-2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Monoamino sunaudojimo slopintojas

(57) Referatas:

Šis išradimas pateikia junginius, skirtus monoamino sulaikymo slopinimui žinduoliams.

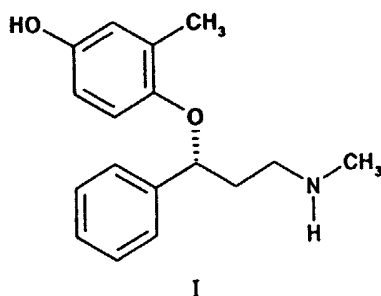
5 Monoamino sunaudojimo slopintojas

Nustatytas ryšys tarp monoamino sunaudojimo ir eilės neurologinių sutrikimų žinduoliams, ir 3-ariloksi-3-pakeistieji-1-aminopropanai parodė puikią įvairovę jų gebėjime slopinti monoaminų sulaikymą. Tam tikri 3-ariloksi-3-pakeistųjų-1-aminopropanų klasės junginiai pripažinti naudingais gydant neurologinius sutrikimus. 10avyzdžiui, fluoksetinas, N-metilo 3-((4-trifluormetilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochloridas, yra selektyvus serotonino sulaikymo slopintojas, kuris pasižymi didele paklausa gydant depresiją, ir buvo apčiuopiamas eilės kitų negalavimų gydymui. Atomoksetinas, (-) -N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano 15hidrochloridas, yra selektyvus norepinefrino sulaikymo slopintojas, kuris yra kliniškai tiriamas dėmesio deficito/per didelio aktyvumo negalavimo gydymui. Duloksetinas, (+)-N-metilo 3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tienil-1-aminopropano hidrochloridas, slopina tiek norepinefrino, tiek serotonino sulaikymą ir šiuo metu yra vykdomi jo klininiai bandymai depresijos gydymui. Šie junginiai yra tarp daugelio 3-ariloksi-3-pakeistųjų-1-aminopropanų, aprašytų JAV patentuose: Nr. 4 018 895, Nr. 4 194 009, Nr. 4 314 081, Nr. 204 956 388 ir Nr. 5 023 269. Tačiau galimybė naudoti hidroksilintą 3-fenoksi-3-fenil-1-aminopropaną iki šiol nebuvo įvertinta.

Siūlomas išradimas apima junginį formulės I

25

30



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druską.

Išradimas taip pat pateikia farmacines kompozicijas, kartu su farmaciniu požiūriu priimtinais nešikliais, skiedikliais arba ekscipientais, turinčiais junginį formulės I.

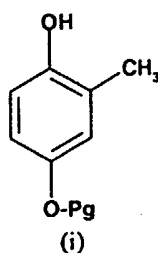
Siūlomas išradimas pateikia norepinefrino ir serotonino slopinimo žinduoliams būdą, apimantį farmaciškai veiksmingo kiekio junginio formulės I skyrimą žinduoliams.

Dar vienas šio išradimo įgyvendinimo pavyzdys yra norepinefrino ir serotonino slopinimo žinduoliams būdas gydant daugybę negalavimų, susijusių su sumažėjusiu žinduolių norepinefrino ir/arba serotonino perdavimu neuronais. Šie negalavimai apima: depresiją, migrenos skausmą, bulimiją, priešmenstruacinį sindromą arba vėlyvos lutealinės fazės sindromą, alkoholizmą, piktnaudžiavimą tabaku, panikos būseną, baimę, bendrą skausmą, potrauminį sindromą, atminties praradimą, senėjimo demenciją, socialinę fobiją, dėmesio trūkumą/ per didelio aktyvumo negalavimą, psoriazę, priešiško nepaklusnumo negalavimą, elgesio sutrikimą, asmenybės ribų suvokimo sutrikimą, persekiojimo neįveikiamo potraukio negalavimą, chroniško nuovargio sindromą, pirmalaikę ejakuliaciją, erekcijos sunkumą, nervinę anoreksiją, miego sutrikimus, autizmą, mutizmą, alerginius rinitus, šalčio pojūčio simptomus, narkolepsiją, inkontinenciją, trichotilomaniją, trišakio nervo neuralgiją, dantų skausmą arba skausmą dėl temperomandibularinės bendros disfunkcijos. Bet kuriame iš šių būdų naudoja formulės I junginį.

Siūlomas išradimas taip pat apima junginio formulės I panaudojimą vaistų norepinefrino ir serotonino sulaikymo slopinimui gamybai. Papildomai šis išradimas apima farmacinę kompoziciją, skirtą norepinefrino ir serotonino sulaikymo slopinimui, turinčią junginį formulės I arba jo metabolinį pirmtaką.

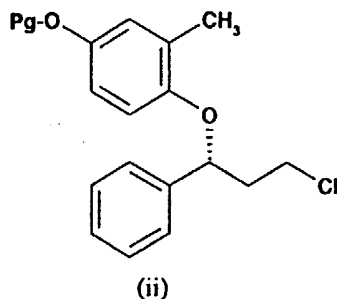
Išradimas dar pateikia junginio formulės I gamybos būdą, apimantį tokias stadijas:

a) junginį formulės (i)



kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė, jungia su 1-chlor-3-fenil-3-hidroksipropanu, kad gauti junginį formulės (ii)

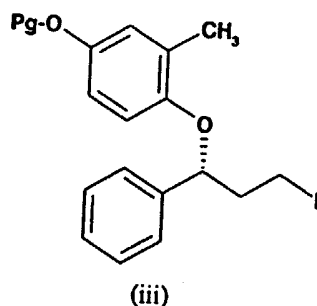
5



10 kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė;

b) junginį formulės (ii) veikia jodo jonų šaltiniu, kad gauti junginį formulės (iii)

15



kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė;

c) junginį formulės (iii) veikia metilaminu, kad gauti R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną; ir

20

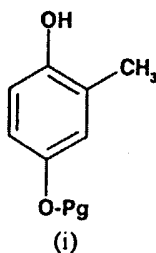
d) nebūtinai apdoroja R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną farmaciniu požiūriu priimtina rūgštimi.

Išradime taip pat pateikiamas junginio formulės I gamybos būdas, apimantis tokias stadijas:

25

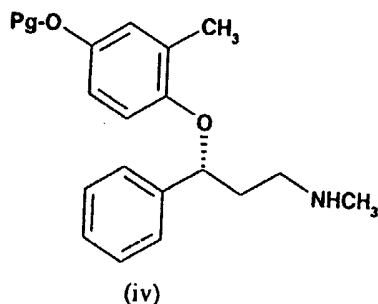
a) junginį formulės (i)

30



kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė, jungia su (S)-1-fenil-3-metilaminopropan-1-oliu, kad gauti junginį formulės (iv)

5



10 kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė;

b) junginį formulės (iv) veikia apsaugojimą pašalinančiu agentu, kad gauti R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną; ir

c) nebūtinai apdoroja R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną farmaciniu požiūriu priimtina rūgštimi.

15 Formulių (ii), (iii) ir (iv) junginiai yra naudotini tarpiniais junginiais formulės I junginių gamybai ir atstovauja kitus šio išradimo įgyvendinimo atvejus.

Junginys formulės I bendrai yra nurodomas kaip R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas. Kadangi šis junginys yra aminas, jis yra bazinės prigimties ir atitinkamai reaguoja su bet kuria iš eilės neorganinių ir organinių rūgščių, sudarydamas farmaciniu požiūriu priimtinas druskas su rūgštimis. Naudojimo skyrimo palengvinimui pageidautina paversti laisvą aminą į farmaciniu požiūriu priimtina druską su rūgštimi. Rūgštys, paprastai naudojamos druskų sudarymui, yra neorganinės rūgštys, tokios kaip druskos rūgštis, hidrobromido rūgštis, hidrojodido rūgštis, sieros rūgštis, fosforo rūgštis ir panašiai, ir organinės rūgštys, tokios kaip p-toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, oksalo rūgštis, p-bromfenilsulfonrūgštis, karbonato rūgštis, gintaro rūgštis, citrinų rūgštis, benzoinė rūgštis, acto rūgštis ir panašiai. Tokių farmaciniu požiūriu priimtinių druskų pavyzdžiai yra sulfatas, pirosulfatas, bisulfatas, sulfitas, bisulfitas, fosfatas, mono-rūgštusis fosfatas, di-rūgštusis fosfatas, metafosfatas, pirofosfatas, chloridas, bromidas, jodidas, acetatas, propionatas, dekanooatas, kaprilatas, akrilatas, formatas, izobutiratas, kaproatas, heptanoatas, propioliatas, oksalatas, maloatas, sukcinatas, suberatas, sebacatas, fumaratas, maleatas, butin-1,4-dioatas, heksin-1,6-dioatas, benzoatas,

20

25

30

chlorbenzoatas, metilbenzoatas, dinitrobenzoatas, hidroksibenzoatas, metoksibenzoatas, ftalatas, sulfonatas, ksilensulfonatas, fenilacetatas, fenilpropionatas, fenilbutiratas, citratas, laktatas, α -hidroksibutiratas, glikoliatas, tartratas, metansulfonatas, propansulfonatas, naftalen-1-sulfonatas, naftalen-2-sulfonatas, mandelatas ir pan.

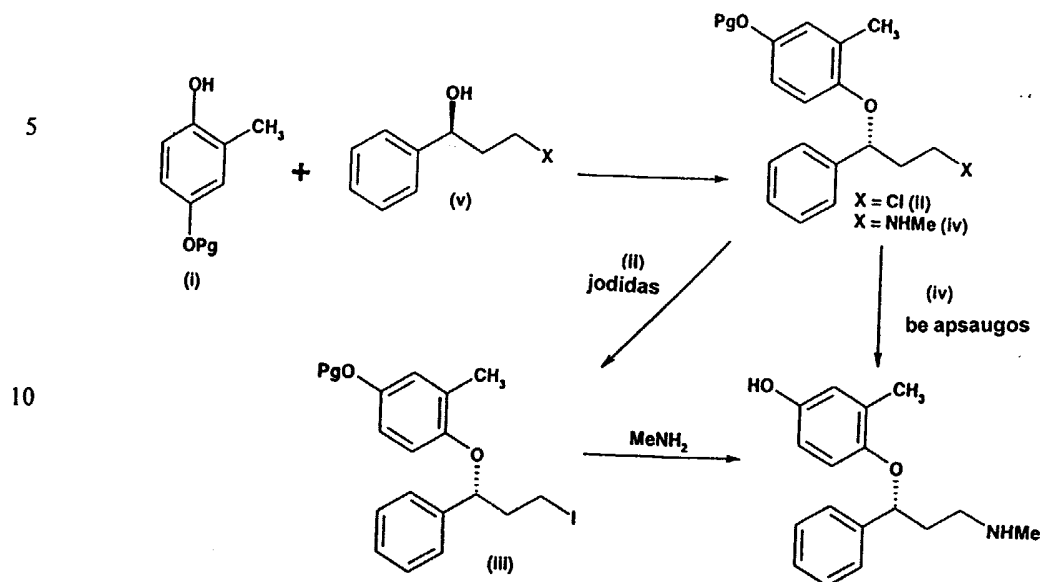
5 Geriausios farmaciniu požiūriu priimtinos druskos yra druskos, gautos su druskos rūgštimi ir oksalo rūgštimi.

Junginys formulės I yra chiralinis ir gali būti paruoštas junginio formulės I raceminės arba enantiomerais praturtintų formų chiraline chromatografija arba druskų, gautų iš raceminio arba enantiomerais praturtinto laisvo amino ir chiralinės rūgšties, 10 frakcine kristalizacija. Arba laisvą aminą veikia chiraliniu priedu ir enantiomerus perskiria chromatografiškai, po to seka chiralinių priedų pašalinimas laisvo amino regeneravimui. Be to, enantiomerų perskyrimas gali būti atliktas bet kurioje tinkamoje išradimo junginių sintezės stadijoje. Pageidautina išradimo junginius pradėti gaminti iš chiralinių pradinių medžiagų.

15 Siūlomas išradimas pateikia norepinefrino ir serotoninio sulaikymo slopinimo būdą. Šis mechanizmas galioja žinduoliams ir optimaliausias žinduolis yra žmogus.

3-ariloksi-3-pakeistųjų-1-aminopropanų struktūrinė junginių klasė istoriškai buvo patrauklus sintezės objektas, ir eilė naudingų sintezių buvo aprašyta literatūroje. Atomoksetino (R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano, anksčiau 20 žinomo kaip tomoksetinas) ir fluoksetino sintezė, pavyzdžiui, yra aprašyta Tetrahedron Letters, 30(39), 5207 (1989); Tetrahedron Letters, 35(9), 1339 (1994); Tetrahedron Letters, 53(20), 6739 (1997); WO 99/18947; WO 00/58262; ir WO 00/61540. R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)-3-fenil-1-aminopropanas gali būti pagamintas įprastu būdu, kaip pavaizduota toliau schemoje, kurioje „Pg“ yra deguonį apsauganti grupė ir „X“ 25 yra arba chloras, arba NHMe.

I schema



Reikalingi fenoliai formulės (i) gali būti paruošti iš komerciškai prieinamo etilhidrochinono, įvedant atitinkamą deguonį apsaugančią grupę standartiniais sintezės metodais. Tinkamos deguonį apsaugančios grupės fenoliams yra gerai žinomos specialistams ir yra aprašytos Greene ir Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons, New York (1999)). Tinkamesnės apsauginės grupės šio išradimo gavimo būdui yra alkanoilo esteriai ir sililo eteriai. Labiau tinkamos deguonį apsaugančios grupės yra acetilo, tret-butoksikarbonilo ir tret-butildimetilsililo. Labiausiai tinkamas tret-butoksikarbonilo panaudojimas.

Junginiai formulės (v) gerai žinomi šioje mokslo srityje ir gali būti gaunami įprastais sintezės būdais. 1-fenil-1-hidroksi-3-chlorpropano (v, X=Cl) sintezė buvo išdėstyta Corey ir Reichard (*Tetrahedron Letters*, 30(39), 5207-5210 (1989); Srebnik ir kt. (*Journal of Organic Chemistry*, 53, 2916-2020 (1988); ir Schneider ir Goergens (*Tetrahedron Asymmetry*, 3(4), 525-528 (1992)). 1-fenil-1-hidroksi-3-(metilamino)propano (v, X=NHMe) sintezė buvo išdėstyta Koenig ir Mitchell (*Tetrahedron Letters*, 35(9), 1339-1342 (1994); Gao ir Sharpless (*Journal of Organic Chemistry*, 53, 4081-4084(1988); ir EP0909754 A1.

Atitinkamą fenolį (i) jungia arba su 1-fenil-1-hidroksi-3-chlorpropanu (v, $X=Cl$), arba su 1-fenil-1-hidroksi-3-(metilamino)propanu (v, $X=NHMe$), esant dialkilo azodikarboksilatui ir trifenilfosfinui standartinėmis Mitsunobu reakcijos sąlygomis siekiant gauti arilo eterį (ii) arba arilo eterį (iv), atitinkamai. Paprastai fenolio (i) ekvivalento ir alkoholio (v) ekvivalento tirpalas yra sumaišomi tinkamame tirpiklyje su nuo 1,0 iki 1,1 trifenilfosfino ekvivalentais. Tinkami tirpikliai apima bet kurį tirpiklį, kuris ištirpina pakankamą reagentų kiekį, kad leistų reakcijai vykti be žymaus konkuravimo su norima reakcija. Tinkami tirpikliai yra dioksanas, dietilo eteris ir tetrahidrofuranas. Geriausias tirpiklis yra tetrahidrofuranas. Šis tirpalas yra atšaldomas iki $-5^{\circ}C - 5^{\circ}C$, geriausiai nuo $0^{\circ}C$ iki $5^{\circ}C$. Reakcijos mišinys laikomas azoto arba argono inertinėje atmosferoje. [reakcijos mišinį yra pridama nuo 1,0 iki 1,5 ekvivalentų, geriausiai 1,1 ekvivalentų, dialkilo azodikarboksilato, geriausiai diizopropilo azodikarboksilato. Gautas mišinys yra maišomas nuo 1 valandos iki 24 valandų ir po to reikalingą arilo eterį atskiria ir grynina įprastais būdais.

Arilo eterio (ii) tirpalą tinkamame tirpiklyje, geriausiai acetone, apdoroja su nuo vieno molinio ekvivalento iki didelio pertekliaus jodo jonų šaltinio. Bet koks jodo jonų šaltinis, kuris yra suderinamas su pasirinktu tirpikliu ir arilo eteriu (ii), yra priimtinas. Jodo jonų geriausias šaltinis apima natrio ir kalio jodidą. Geriausias jodo jonų šaltinis yra natrio jodidas. Gautą arilo eterį (iii) atskiria ir valo įprastais būdais.

Arilo eterio (ii) tirpalą tinkamame tirpiklyje, paprastai tetrahidrofurane, veikia metilaminu nuo ekvivalento iki žymaus pertekliaus. Metilaminas gali būti įleistas dujų pavidalu, kondensuotas reakcijos mišinyje kaip skystis arba pridėtas į reakcijos mišinį vandeninio tirpalo pavidalu. Kai pridėjimas yra baigtas, reagentai yra maišomi nuo 1 valandos iki 24 valandų. Po to reikalingą aminą atskiria ir grynina įprastais būdais. Specialistams aišku, kad, priklausomai nuo konkrečios deguonies apsaugančios grupės (Pg) prigimties, šioje stadijoje bus gautas arba junginys formulės (iv) arba R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas. Pavyzdžiui, kai Pg yra acetilas, apsaugančią grupę pašalina amininimo stadijoje.

Kai konkreti junginio formulės (iv) apsauganti grupė Pg turi būti pašalinta atskiroje stadijoje, specialistas žinos, kad fenolio fragmento regeneravimo specifinės sąlygos priklausys nuo apsaugančios grupės prigimties. Standartiniai deguonies apsaugančių grupių pašalinimo būdai aprašyti Green ir Wuts. Kai, pavyzdžiui, Pg yra tret-butildimetilsililas, apsauganti grupė paprastai yra pašalinama apdorojant pradinį sililo eterį (iv) fluoro jono šaltiniu tinkamame tirpiklyje. Arba, kai Pg yra tret-butoksikarbonilas, apsauganti grupė paprastai pašalinama apdorojant rūgštimi, būtent

druskos rūgštimi. Gaunamas R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas po to gali būti atskirtas ir išgrynintas įprastais būdais.

Sekantys preparatai ir pavyzdžiai gali labiau iliustruoti išradimo įgyvendinimo pavyzdžius ir R-(-)-N-metil 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano gamybą.

I preparatas

4-acetoksi-2-metilfenolis

Acetanhidridas (4,73 gm, 37 ml, 46,3 mmol) buvo lašinama į 4-hidroksi-2-metilfenolio (5 gm, 46,3 mmol) ir cezio karbonato (15,1 gm, 46,3 mmol) mišinį acetonitrile (50 ml). Mišinys po maišymo per naktį buvo nufiltruotas ir filtratas buvo koncentruotas sumažintame slėgyje. Su liekana buvo atlikta chromatografija silikagelyje, naudojant eliuentu pentaną: etilo acetatą 5:1. Turinčios produkta frakcijos buvo sujungtos ir koncentruotos sumažintame slėgyje; gauta 0,24 gm (3%) pageidaujamo junginio.

$^1\text{H-BMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.54 (1H, bs), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.59 (1H, m), 6.65 (1H, m), 6.82 (1H, m).

II preparatas

(S)-3-chlor-1-fenil-1-propanolis

Į (S)-1-fenil-1,3-propandiolio (125 g, 0,822 mol) tirpalą metiltret-butilo eteryje (500 ml) buvo įdėta trietilamino (135 ml). Reakcijos mišinys buvo atšaldomas iki 0°C ir 4-brombenzensulfonilo chlorido (230 g, 0,92 mol) tirpalas metiltret-butilo eteryje (300 ml) ir tetrahydrofurane (300 ml) buvo lašinamas 3 valandas. Po įlašinimo reakcijos mišinys buvo maišomas 0°C temperatūroje tris valandas ir po to buvo šildomas iki aplinkos temperatūros. Po 18 valandų maišymo aplinkos temperatūroje buvo įdėtas benziltriethylamonio chloridas (210 g, 0,92 mol) ir gautas mišinys buvo šildomas 55°C temperatūroje tris valandas. Reakcijos mišinys buvo atvėsintas iki aplinkos temperatūros ir praskiestas vandeniu. Po organinės fazės atskyrimo vandeninė fazė buvo du kartus ekstrahuota dietilo eteriu. Sujungti organiniai ekstraktai buvo plaunami 1,0 N druskos rūgštimi, vandeniu, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu, vandeniu, prisotintu vandeniniu natrio chloridu, džiovinami esant magnio sulfatui ir koncentruoti sumažintame slėgyje siekiant gauti beveik baltą kietą medžiagą (160 g). Su šia medžiaga buvo atlikta chromatografija silikagelyje, eliuentu naudojant etilo acetatą : heksaną (1:9); gauta 110 gramų (80%) galutinio produkto.

^1H -BMR (CDCl_3) (400 MHz) δ : 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.45 (m, 5H).

MS(FAB); m/z = 172.0 (10%), 170 (23%), 154 (10%), 132 (25%), 117 (5%), 107 (100%), 79 (54%), 77 (45%), 51 (19%).

5

III preparatas

4-((tret-butoksikarbonil)oksi)-2-metilfenolis

Di-tret-butoksikarbonatas (52,4 g, 0,24 mol) tetrahidrofurane (100 ml) buvo įlašintas į metilhidrochinono (99,2 g, 0,80 mol) ir dimetilamino- piridino (4,8 g, 4,0 mmol) tirpalą dietilo eteryje (1,1 l) aplinkos temperatūroje. Po 45 minučių maišymo reakcijos mišinys buvo užgesintas 1 N druskos rūgštimi (200 ml). Organinį sluoksnį atskyrė, plovė prisotintu vandeniniu natrio chloridu (200 ml), džiovino su natrio sulfatu ir koncentravo į aliejaus pavidalo produktą, kuris bestovint sukietėjo. Kietą medžiagą išgryninus Biotage Flash 75 chromatografija eliuuojant su 94/6 heksanu/etilo acetatu (94/6) gavo beveik baltą kietą medžiagą, kurią perkristalino iš dichlormetano/heksano (15/85), kad gauti 28,5 (53%) galutinio junginio.

^1H -BMR (CDCl_3) δ : (300 MHz) 1.55 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.78 Hz ir 2.92 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.92 Hz, 1H). MS(FAB): m/z = 225.3, 211.3, 169.3, 155.2, 124.2.

10

15

I PAVYZDYS

20

R-(-)-N-metil 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano oksalatas

(R)-3-chlor-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoksifenoksi)propanas

(S)-(-)-3-chlor-1-fenil-1-propanolio (0,204 gm, 1,20 mmol), 4-acetoksi-2-metilfenolio (0,200 gm, 1,20 mmol) ir trifenilfosfino (0,346 g, 1,32 mmol) tirpalas 10 ml tetrahidrofurane buvo atvėsintas iki 0-5°C temperatūros argono atmosferoje. Į šį mišinį buvo lašinamas di-izopropilazodikarboksilatas (0,26 ml, 1,32 mmol) tetrahidrofurane (2 ml). Gautas mišinys buvo maišomas 1 valandą 0-5°C temperatūroje ir po to paliktas sušilti iki kambario temperatūros. Po maišymo kambario temperatūroje per naktį reakcijos mišinį koncentravo sumažintame slėgyje ir liekaną trituro 10% etilo acetatu pentane ir maišė kol suspenduota medžiaga susikristalizavo. Suspensiją nufiltravo ir gautą kristalinę medžiagą plovė 10% etilo acetatu pentane. Sujungtus filtratus koncentravo sumažintame slėgyje ir likutį chromatografavo silikogelyje eliuantu naudojant tolueną. Turinčias produktą frakcijas sujungė ir koncentravo sumažintame slėgyje, kad gauti 0.205

25

30

gm (54%) norimo junginio gelsvo aliejaus pavidalu.

MS(FD): $m/e = 318(M^+)$

(R)-3-jod-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoksifenoksi)propanas

5

(R)-3-chlor-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoksifenoksi)propano (0,200 gm, 0,63 mmol) ir 15 ml acetono mišinį prisotino kalio jodidu, maišė disriliavimo temperatūroje per naktį argono atmosferoje. Reakcijos mišinį supylė į 50 ml dietilo eterio ir gautą suspensiją filtravo. Filtratą plovė prisotintu vandeniniu natrio rūgščiuoju sulfitu, po to vandeniu. Likusią organinę fazę džiovino su magnio sulfatu ir koncentravo sumažintame slėgyje, kad gauti 0, 18 gm (70%) reikiamo junginio bespalvio aliejaus pavidalo.

10

MS(FD): $m/e = 410(M^+)$

Amininimas

15

(R)-3-jod-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoksifenoksi)propane (0,180 gm, 0,44 mmol) ir 70% vandeninio metilamino (5 ml, 71 mmol) mišinį 15 ml tetrahidrofurane per naktį maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo sumažintame slėgyje ir likutį paskirstė į vandenį ir etilo acetatą. Etilo acetato fazę plovė vandeniu, džiovino su magnio sulfatu ir koncentravo sumažintame slėgyje. Likutį ištirpino etilo acetate ir apdorojo oksalo rūgštimi (0,04 gm, 0,44 mmol). Gautą baltą kietą medžiagą atskyrė filtruojant, plovė etilo acetatu ir džiovino sumažintame slėgyje, kad gauti 0, 107 gm (67%) galutinio junginio.

20

MS(FD): $m/e = 271(M^+)$

EA: Apskaičiuota dėl $C_{19}H_{23}NO_6$: Teoriškai: C, 63,15; H, 6,41; N, 3,88. Rasta: C, 63,32; H, 6,59; N, 3,99.

25

II PAVYZDYS

R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochloridas

(R)-3-chlor-1-fenil-1-(2-metil-4-O-tret-butoksikarboksi-fenoksi)propanas

30

Į krosnyje išdžiovintą 2 l trigurklę apvalaus dugno kolbą buvo įdėta (S)-(-)-3-chlor-1-fenilpropanolio (52 g, 304 mmol), 4-((tret-butoksikarbonil)oksi)-2-metilfenolio (73,86 g, 329 mmol), trifenilfosfino (87,36 g, 333 mmol) ir bevandenio tetrahidrofurano (600 ml). Į atvėsintą iki 0°C temperatūros reakcijos mišinį 6 valandas buvo lašinamas diizopropilazadikarboksilato (76 ml, 365

- mmol) tirpalas sausame tetrahidrofurane (100 ml). Reakcijos mišinį maišė papildomai dvi valandas 0°C temperatūroje ir po to palaipsniui leido įšilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinį toliau maišė kambario temperatūroje 24 valandas ir koncentravo sumažintame slėgyje. Likutį apdorojo 2 l pentanu: etilacetatu 9:1. Gautą suspensiją laikė -20°C temperatūroje 24 valandas ir
- 5 netirpias medžiagas nufiltravo. Nuosėdas plovė 9:15 pentanu:etilo acetatu (200 ml). Sujungtus filtratus kondensavo sumažintame slėgyje. Gautą likutį (150 g) valė 150 Flash Biotage iš anksto užpildytoje kolonėlėje eliuavimu 3% etilo acetatu heksane, kad gauti (R)-3-chlor-1-fenil-1-(2-metil-4-((tret-butoksikarbonil)oksi)-fenoksi)propano (100 g) su 85% išeiga.
- ¹H-BMR (CDCl₃) 5: (400 MHz) 1.50 (s, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (m, 1H),
- 10 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (s, 4H).
- ¹³C-BMR (CDCl₃) 6: (75 MHz) 15.27, 16.59, 27.69, 41.25, 41.48, 83.20, 113.15, 113.71, 118.42, 118.84, 122.21, 123.42, 125.39, 125.81, 127.93, 128.17, 128.80, 140.77, 144.29, 152.46, 153.44.
- MS(FAB):m/z = 376.145.
- 15 EA: Apskaičiuota C₂₁H₂₅ClO₄: C, 66.93; H, 6.69; Cl, 9.41. Rasta: C, 66.94; H, 6.74; Cl, 9.67.

(R)-3-jod-1-fenil-1-(2-metil-4-((tret-butoksikarbonil)-oksi)fenoksi)propanas

- I sausą 1 l apvalaus dugno (R.B.) kolbą buvo pridėta (R)-3-chlor-1-fenil-1-(2-metil-4-((tret-
- 20 butoksikarbonil)-oksi)fenoksi)propano (18.00 g, 47.80 mmol), natrio jodido (90.0 g, 600 mmol) ir 2-butanono (550 ml). Reakcijos kolba buvo saugoma nuo šviesos. Reakcijos mišinį maišė distiliavimo temperatūroje azoto atmosferoje 16 valandų. Mišinį atvėsino iki kambario temperatūros ir supylė į eterį (1 l). Netirpias neorganines druskas (baltas nuosėdas) nufiltravo. Filtratas buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje; gautas likutis buvo ištirpintas dietilo eteryje
- 25 (1 l). Eterinį sluoksnį plovė su šaltu prisotintu natrio bisulfito tirpalu (2 X 200 ml), vandeniu ir prisotintu vandeniniu natrio chloridu. Organinį sluoksnį džiovino su bevandeniu magnio sulfatu ir koncentravo sumažintame slėgyje. Likutis buvo chromatografuojamas greitos (flash) chromatografijos būdu, naudojant eliuentą 20% etilo acetatą heksane; gauta 20,5 g (91%) norimo junginio.

^1H -BMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.25 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.37 (m, 4H). MS(FAB): $m/z = 468.0$ (100%), 342 (10%). 5
EA: Apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: C, 53.86, H, 5.38. Rasta: C, 53.36, H, 4.79.

5

Amininimas/Apsauginių grupių pašalinimas/Druskos sudarymas

(R)-3-jod-1-fenil-1-(2-metil-4-((tret-butoksi-karbonil)oksi)fenoksi)propaną (20,0 g, 42,66 mmol) ištirpino bevandeniame tetrahidrofurane (100 ml). Tirpalą apdorojo metilaminu (300 ml, 2M tirpalas tetrahidrofurane) azoto atmosferoje ir reakcijos mišinys buvo maišomas aplinkos temperatūroje 15 valandų, per šį laiką reakcijos mišinys susikonsolidavo iki sausumo. Sausą likutį apdorojo etilo acetatu šaltame vandenyje. Buvo atskirti du sluoksniai. Vandeninis sluoksnis buvo ekstrahuojamas etilo acetatu. Sujungti organiniai sluoksniai buvo kruopščiai plaunami šaltu prisotintu natrio bisulfito tirpalu, šaltu vandeniu, džiovinami su magnio sulfatu ir koncentruojami sumažintame slėgyje. Likutį ištirpino etilo acetate. Tirpalas buvo ekstrahuojamas su ledine 0.1 N druskos rūgštimi. Vandeninio tirpalo liofilizavimu gauta geltona kieta medžiaga, kurią ištirpino metanolyje, praleido per trumpą aktyvuotos anglies kolonėlę (Norit, 100 aktyvumo milteliai, 2% medžio anglis). Pašalinus tirpiklį, gautą hidrochlorido druską nusodino trituvavimu su minimaliu vandens kiekiu. Hidrochlorido druska buvo perkristalinta iš vandens ir gautas norimas produktas (7.22 g, 55%).

^1H -BMR (DMSO 300 MHz) δ 2.12 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 6.33 (dd, $J = 8.7$ Hz ir 2.56 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 8.77 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H). MS(FAB): $m/z = 272.4$.
EA: Apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C, 66.33, H, 7.20, N, 4.55, Cl, 11.52. Rasta: C, 66.23, H, 7.22, N, 5.37, Cl, 11.23.

25

Visi siūlomi junginiai gali būti naudojami peroraliniu būdu ir paprastai skiriami peroraliai; peroralinis skyrimas pageidautinas. Tačiau peroralinis skyrimas nėra vienintelis būdas, ir netgi vienintelis tinkamiausias būdas. Transderminis skyrimas, pavyzdžiui, gali būti tinkamesnis pacientams, kurie pamiršta arba nesilaiko vaisto peroralinio paėmimo tvarkos. Junginiai formulės (1) taip pat konkrečiais atvejais gali būti skiriami po oda, į veną, į raumenį, į nosį arba į tiesiąją žarną. Skiriamas kursas gali būti įvairinamas bet kokiais būdais, ribojamas vaistų fizinėmis

30

savybėmis, paciento ir slaugytojo patogumu ir kitomis tiesiogiai susijusiomis sąlygomis (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co.(1990)).

Farmacinės kompozicijos pagamintos farmacijoje gerai žinomu būdu. Nešiklis arba ekscipientas gali būti kieta, pusiau kieta arba skysta medžiaga, kuri gali tarnauti kaip
5 nešiklis arba veiksmingo ingrediento terpė. Tinkami nešikliai arba ekscipientai specialistams gerai žinomi. Farmacinės kompozicijos gali būti pritaikytos peroraliniam, inhaliaciniam, parenteraliniam arba vietiniam naudojimui ir pacientui gali būti skiriamos tablečių, kapsulių, aerozolių, inhaliantų, žvakučių, tirpalų, suspensijų ir kitomis formomis.

Šio išradimo junginiai gali būti skiriami peroraliai, pavyzdžiui, su inertiniu
10 skiedikliu, arba kapsulėmis arba supresuotos į tabletes. Peroralinio terapinio skyrimo reikmėms junginiai gali būti sujungti su ekscipientais ir naudojami tablečių, tablečių- troče, kapsulių, eliksyrų, suspensijų, sirupų, vaflių, kramtomų gumų ir panašiose formose. Šios kompozicijos gali turėti mažiausiai 4 % šio išradimo junginio veiksminguoju ingredientu, tačiau, priklausomai nuo formos ypatybių, gali keistis, paprastai sudarant nuo 4% iki 70%
15 pagal vieneto masę. Kompozicijoje esantis junginio kiekis yra toks, kad būtų gautas tinkamas dozavimas. Tinkamiausias kompozicijas ir preparatus pagal šį išradimą gali nustatyti šios srities specialistas.

Tabletės, piliulės, kapsulės, granulės ir pan. taip pat gali turėti vieną arba daugiau šių adjuvantų: rišikliai, tokie kaip mikrokristalinė celiuliozė, tragakanto derva arba želatina;
20 ekscipientai, tokie kaip krakmolai arba laktozė, dezintegruojantys agentai tokie kaip alginai rūgštis, Primogelis, kukurūzų krakmolai ir panašiai; lubrikantai, tokie kaip magnio stearatas arba Steroteksas; glidantai, tokie kaip koloidinis silikono dioksidas; ir gali būti pridėti saldinimo agentai, tokie kaip sacharozė arba sacharinas, arba aromatizatoriai tokie kaip pipirmėtė, metilo salicilatas arba apelsinų skonio suteikimo agentas. Kai dozavimo
25 vieneto forma yra kapsulė, ji gali turėti, priedo prie aukščiau išvardintų tipų medžiagų, skystą nešiklį, tokį kaip polietilenglikolį arba riebiųjų aliejų. Kitos dozavimo formos gali turėti kitas įvairias medžiagas, kurios modifikuoja dozavimo vieneto fizinę formą, pavyzdžiui, padengimus. Tokiu būdu, tabletės arba piliulės gali būti padengtos cukrumi, šelaku arba kitais padengimo agentais. Sirupas gali turėti, priedo prie turimų junginių,
30 sacharozę arba saldinimo agentą ir tam tikrų konservantų, dažų ir spalvos ir skonio

medžiagų. Medžiagos, naudojamos gaminant šias įvairias kompozicijas, turi būti farmaciniu požiūriu grynos ir naudojamais kiekiais netoksiškos.

Kompozicija, naudojama R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido (atomoksetino) skyrimui, R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-
5 hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinis prekursorius, turi R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido sausą mišinį su skiedikliu ir
lubrikantu. Krakmolas, toks kaip pregelatinizuotas kukurūzų krakmolas, yra tinkamas skiediklis, ir silikono aliejus, toks kaip dimetikonas, yra tinkamas lubrikantas, tinkamas naudoti kietose želatinos kapsulėse. Paruoštos tinkamos kompozicijos turi apie 0,4-26% R-
10 (-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido, apie 73-99% krakmolo ir apie 0,2-1,0% silikono aliejaus.

Lentelės iliustruoja tinkamiausias kompozicijas:

Ingredientai (%)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochloridas	1,24	2,48	4,97	8,94	9,93	12,42	19,87	22,12
Dimetikonas	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Pregelatinizuotas krakmolas	98,26	97,02	94,53	90,56	89,57	87,08	79,63	77,38

Ingredientai (mg/kapsulėje)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-metilo 3- ((2-metilfenil)oksi)- 3-fenil-1- aminopropano hidrochloridas	2,86	5,71	11,43	20,57	22,85	28,57	45,71	68,56
Dimetikonas	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,55
Pregelatinizuotas krakmolos	225,99	223,14	217,42	208,28	206,00	200,28	183,14	239,89
Kapsulės užpildymo masė (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Kapsulės dydis	3	3	3	3	3	3	3	2

Parenteralinio terapinio skyrimo tikslui išradimo junginiai gali būti tirpalo arba suspensijos sudėtyje. Tokie preparatai paprastai turi mažiausiai 0,1% šio išradimo junginio, bet gali keistis nuo 0,1 iki 90% masės. Junginio formulės I kiekis, esantis tokioje kompozicijoje, yra toks, kad būtų gautas tinkamas dozavimas. Tirpalai arba suspensijos taip pat gali turėti vieną arba kelis iš šių adjuvantų: sterilus skiediklis, toks kaip vanduo injekcijoms, druskos tirpalas, tam tikri aliejai, polietilenglikolis, glicerinas, propilenglikolis, arba kiti sintetiniai tirpikliai; antibakteriniai agentai, tokie kaip benzilo alkoholis arba metilo parabenai; antioksidantai tokie kaip askorbo rūgštis arba natrio bisulfitas; chelantai, tokie kaip etilendiamintetraacto rūgštis; buferiai, tokie kaip acetatai, citratai arba fosfatai ir agentai tonuso reguliavimui, tokie kaip natrio chloridas arba dekstrozę. Parenteralinis preparatas gali būti patalpintas į ampules, vienkartinius švirkštus, arba daugkartinio dozavimo indelius, padarytus iš stiklo arba plastiko. Specialistas gali parinkti geriausią kompoziciją ir preparatą.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti skiriami vietiškai ir, kai taip yra daroma, tinkamas nešiklis gali būti tirpalo, tepalo arba gelio pagrindu. Pagrindas, pavyzdžiui, gali

būti viena arba daugiau iš šių medžiagų: petrolatumas, lanolinas, polietilenglikolis, bičių vaškas, mineralinis aliejus, skiedikliai, tokie kaip vanduo ir alkoholis, ir emulsikliai ir stabilizatoriai. Vietinės kompozicijos gali turėti formulės I junginių arba jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos koncentraciją 0,1-10% m/t (masė /tūrio vienetai).

- 5 Specialistas įvertins, kad R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas gali būti gautas, pavyzdžiui, naudojant fermentinę arba rūgštinę katalizę iš R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinių pirmtakų. R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinis pirmtakas yra junginys, kuris yra paverčiamas į R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-
- 10 hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną *in vivo* po metabolinio pirmtako davimo žinduoliui. Tačiau, papildomai aprašytiems ankstesniuose paragrafuose būdams, R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano skyrimas taip pat gali būti atliktas duodant R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinį pirmtaką. Toks metabolinis pirmtakas skirtinas dozės kiekiais, veiksmingais
- 15 sukelti efektyvų serotonino ir norepinefrino sulaikymo slopinimą nesukeliant žalingų arba nepageidautinų pašalinių efektų.

- R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinis pirmtakas apima karboksirūgščių esterius, sulfonato esterius, aminorūgščių esterius ir formulės I hidroksi fragmento eterius. Be to buvo atrasta, kad R-(-)-N-metilo 3-
- 20 ((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas gali būti gautas R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-fenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano, atomoksetino, *in vivo* fermentų poveikyje. Tačiau R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano sisteminio skyrimo geriausias būdas yra peroralinis R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido, atomoksetino, skyrimas žinduoliams. Tai yra, sisteminis R-(-)
- 25)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano skyrimas geriausiai gali būti atliktas R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido, atomoksetino, kaip R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolinio pirmtako, peroraliniu skyrimu žinduoliams.

Monoaminų mikrodializės bandymai

Sprague-Dawley žiurkėms (Harlan arba Charles upės), sveriančioms 270-300 gramų, buvo chirurgiškai implantuoti mikrodializės bandiniai su chloralhidrato/pentobarbitalio anestezija (170 ir 36 mg/kg i. p. 30% propilenglikolio, 14% etanolio) kaip
5 aprašyta Perry ir Fuller, (Perry and Fuller, Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan, Life Sci., 50, 1683-90 (1992). Davido Kopfo stereotaksinis prietaisas buvo naudojamas implantuoti bandinį vienoje pusėje į pagumburį su koordinatėmis rostraliai - 1,5 mm, lateraliai - 1,3 mm ir ventraliai 9,0 mm (Paxinos ir Watson, 1986). Po
10 48 valandų atsigavimo periodo žiurkės buvo suleistos į didelį plastikinį rezervuarą su sumontuota hidrauline sukimo sistema (CM⁺/120 sistema laisvai judantiems gyvūnams, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Filtruotas dirbtinis cerebrospinalinis skystis (CSF) (150 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,7 mM CaCl₂, ir 0,9 mM MgCl₂) buvo perleistas per bandinį 1,0 ml/min greičiu. Dializato linijos išėjimas yra pritaikytas prie HPLC vožtuvo su
15 20 µl kilpa. Kiekvieno 30 min bandinio ėmimo periodo pabaigoje surinktas kilpoje dializatas buvo suleidžiamas į analitinę kolonėlę (Spherisorb 3 µ ODS2, 2X150 mm, Keystone Scientific).

Monoaminų nustatymui naudojamas būdas, koks yra aprašytas Perry ir Fuller (1992). 20 µl kilpoje surinktas dializatas buvo ištiriamas 5-HT ir NE. 20 ml injekcija buvo
20 paduodama į koloną su judria faze, kuri atskyrė 5-HT ir NE: 75 mM kalio acetato, 0,5 mM tilendiamintetraacto rūgšties, 1,4 mM natrio oktansulfonrūgšties ir 8% metanolio, pH 4,9. Judri fazė amino kolonėlei buvo pateikiama srautą programuojančiu siurbliu su pradiniu srovės greičiu 0,2 ml/min, 5 min didinant iki 0,3 ml/min, po to 26 min vėl mažinant iki 0,2 ml/min, kai bendras tyrimo laikas 30 min. Buvo naudojamas toks srovės programavimas,
25 kad 5-HT būtų eliujuotas 25 min laikotarpiu. Elektrocheminis detektorius (EG&G, Modelis 400) amino kolonėlėje buvo nustatytas prie 400 mV potencialo ir su 0,2 nA/V jautrumu. Mažiausiai 90 min prieš vaistų suleidimą buvo matuojami pagrindiniai lygiai. Vaistai buvo paruošiami filtruotame dejonizuotame vandenyje (tūris 0,25-0,3 ml) skyrimui nustatytomis dozėmis.

R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas buvo ištirtas iš esmės kaip aprašyta anksčiau ir buvo nustatyta, kad slopina tiek serotonino ($K_i=43\text{nM}$), tiek ir norepinefrino ($K_i=3,0\text{ nM}$) sulaikymą.

- 5 R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-fenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano metabolizmas į R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną pas žmones.

Atviro žymėjimo tyrinėjimas buvo atliktas septyniems sveikiems CYP2D6 genotipo žmonėms, identifikuotiems EM (ekstensyvaus metabolizmo subjektas) arba PM (silpno
10 metabolizmo subjektas) prieš pradėdant tyrimus. CYP2D6 yra fermentas su genetiniu polimorfizmu, pasireiškiančiu mažiausiai 2 populiacijose asmenų su arba aktyvia, arba silpna medžiagų apykaita. Dauguma žmonių priskiriami prie (ekstensyvaus metabolizmo subjektų) (EM) ir turi „normalų“ CYP2D6 aktyvumą. Geno CYP2D6 mutacija arba delecija pasireiškia mažumoje žmonių (5%-10% kaukaziečių; 1% azijiečių) kurie yra
15 žinomi kaip „silpno metabolizmo subjektai“ (PM) CYP2D6 substrato.

Buvo skiriamos kartotinės 20 mg R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-fenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano dozės dukart per dieną 5 dienas, po to sekant vienkartinę radioaktyviai pažymėtai tomoksetino 20 mg dozei (veiksminga dozė 19,66 mg) šeštos dienos ryte. Radioaktyviai pažymėtas $[3-^{14}\text{C}]$ -R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas buvo pateiktas 20 mg R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido kapsulėmis, turinčiomis pakankamą kiekį $[3-^{14}\text{C}]$ -R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido, apytikriai 3,7
20 Mbq(100 μCi) dozės užtikrinimui.

1-5 dienomis apytikriai po 12 valandų po rytinės dozės buvo skirta sekanti 20 mg
25 kapsulė su 240 ml vandens. Ši vakarinė dozė buvo skiriama mažiausiai 30 min po nemaistingo vakarinio maisto. 6-tos dienos ryte R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido 20mg kapsulė, turinti 100 μCi $[3-^{14}\text{C}]$ -R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido, buvo duota perorališkai su 240 ml vandens 30 min po įprastinių pusryčių pabaigos.

30 Pilnutiniai kraujo mėginiai buvo surinkti iš EM subjektų prieš 12 valandų ir iš karto prieš $[3-^{14}\text{C}]$ -R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido

skyrimą (išankstinis dozės kontrolinis pavyzdys) ir apytikriai suėjus 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 ir 72 valandoms po dozės davimo. Visi pilni kraujo pavyzdžiai buvo surinkti iš PM subjektų prieš 12 valandų ir iš karto prieš $[3-^{14}\text{C}]\text{-R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido}$ skyrimą (išankstinis dozės kontrolinis pavyzdys) ir apytikriai suėjus 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 ir 216 valandoms po dozės davimo. Pilnutiniai kraujo pavyzdžiai (apytikriai 12 ml) buvo surinkti kiekvienu laiko momentu į stiklinius vamzdelius su heparinu kaip antikoaguliantu. Pilni kraujo pavyzdžiai iki centrifugavimo buvo saugomi lede. Plazmos paruošimui kraujas buvo centrifuguotas apytikriai 15 min esant 3000 aps/min apytikriai 4°C temperatūroje 1 valandos bėgyje po surinkimo. Plazmos alikvotos buvo paimtos radioekvivalentų koncentracijos nustatymui. Likusi plazma buvo laikoma apytikriai -70°C temperatūroje prieš nustatant konjuguotų ir nekonjuguotų N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano, R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano, 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano koncentracijas arba metabolito profiliavimą.

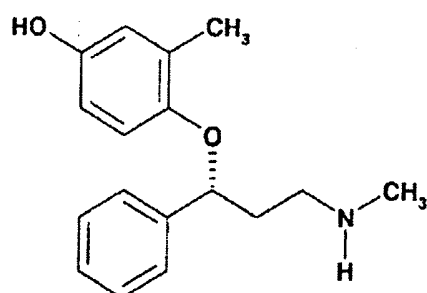
Heparinizuoti žmogaus plazmos pavyzdžiai buvo analizuoti dėl N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano, R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano ir naudojant patvirtintą APCI LC/MS/MS (atmosferinio slėgio cheminio jonizavimo skysčių chromatografijos/masės spektrometrijos/ masės spektrometrijos) metodiką koncentracijų intervale 1,00-800 ng/ml N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano ir R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano ir 2,50-2000,00 ng/ml 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano. Tolimesnės analizės buvo atliekamos naudojant žemesnės srities patvirtintą APCI LC/MS/MS metodiką koncentracijų intervale 1,00-100,00 ng/ml R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano ir R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano ir 0,25-25,00 ng/ml R-(-)-3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano.

Pirminis R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido metabolitas, pasigaminantis abiemis CYP2D6 EM ir PM subjektams, yra R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropanas. EM subjektai metabolizavo 86,5% R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano

hidrochloridą į R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną. PM subjektai metabolizavo 40% R-(-)-N-metilo 3-((2-metilfenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochlorido į R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropaną.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys formulės I:



I

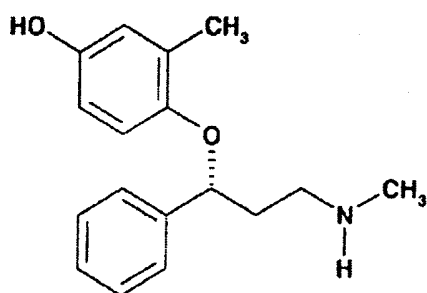
5

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Junginys R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochloridas.

10

3. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo kad turi junginį formulės I:



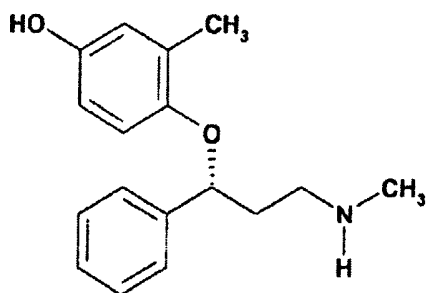
I

15

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska derinyje su farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu, skiedikliu arba ekscipientu.

4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, besiskirianti tuo kad junginys formulės I yra R-(-)-N-metilo 3-((2-metil-4-hidroksifenil)oksi)-3-fenil-1-aminopropano hidrochloridas.

5. Junginys formulės I pagal 1 punktą, skirtas naudoti žinduolių norepinefrino ir serotoninino sulaikymo slopinimui, kai žinduoliui, kuriam reikalingas toks slopinimas, skiriamas farmaciniu požiūriu veiksmingas kiekis junginio formulės I



I

arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

6. Junginys pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo kad junginys formulės I skirtas sistemingam skyrimui.