

(19) **KG** (11) **169** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **C07C 211/27**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(21) 4742460/SU

(22) 23.11.1989

(31) 864101

(32) 25.09.1986

(33) HU

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

(86) РСТ/HU 87/00040 (25.09.1987)

(71)(73) Хинойн Дьедьсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ, HU

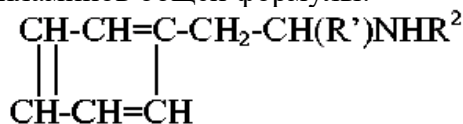
(72) Йожеф Кнолл, Антал Шимаи, Ева Синньеи, Ева Шомфай, Золтан Терек, Карой Можолитш, Янош Бергманн, HU

(56) Байганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968, С. 378, 470, 480.

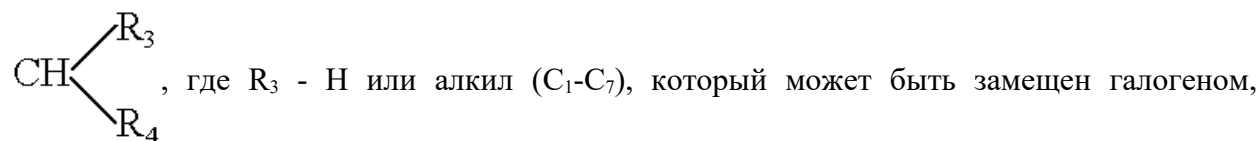
Патент США №4025624, кл. 424-233, 1977

**(54) Способ получения фенилалкиламинов или их фармакологически приемлемых солей**

(57) Использование: в фармацевтической промышленности как соединения, обладающие способностью стимулировать центральную нервную систему. Сущность изобретения: способ получения фенилалкиламинов общей формулы:



где  $\text{R}_1$  - прямой или разветвленный алкил ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ ), фенилалкил ( $\text{C}_7$ - $\text{C}_{10}$ ), фенил или циклоалкил ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ),  $\text{R}_2$  - группа



гидроксильной группой, алкокси-группой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , или фенил -  $\text{C}_2$  - алкил,  $\text{R}_4$  - водород

или группа  $-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{array}$  вместе означает циклоалкильное кольцо  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  при условии, что

группы  $R_1$  и  $R_2$  совместно содержат, по меньшей мере, 5 углеродных атомов и, в том случае, когда  $R_1$  - этил,  $R_2$  не может обозначать изобутил, или их фармакологически приемлемых солей.

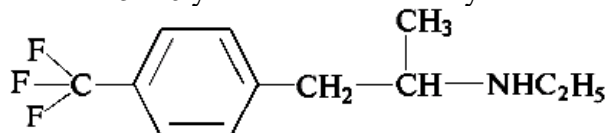
Реагент 1: амин –  $C_6H_{15}-CH_2CHR_1NH_2$ .

Реагент 2:  $O=C\begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ . Процесс ведут в присутствии восстановителя, такого, как амальгама алюминия, газообразный водород и металлический катализатор гидрирования, боргидрид щелочного металла. 6 табл.

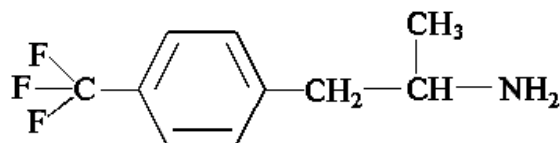
Изобретение относится к органическому синтезу и касается получения новых фенилалкиламинов, обладающих биологической активностью и используемых в качестве активнорействующего начала в фармацевтических препаратах, стимулирующих центральную нервную систему.

Из патента США 40 25 624 известны фармацевтические смеси, содержащие аспирин и, главным образом фенилалкилмочевины или фенилалкиламины (последние - в очень ограниченном объеме). Эти смеси используют для лечения воспалительных процессов, причем утверждается, что снижается желудочное кровотечение.

В частности, в колонках 5 и 6 указанного патента указаны соединения



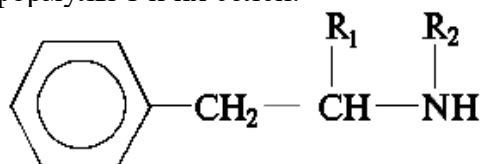
и



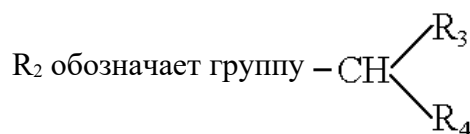
Эти соединения не входят в объем данного изобретения (соединения, где  $R_1$  - группа  $\text{CH}_3$ , полностью исключены вообще).

В патенте США не говорится, как получать фенилалкиламины, которые не были известны до даты подачи данной заявки и не описывает каких-либо их свойств. В описании к патенту только говорится (колонка 4, строки 42-42): "Фенилалкиламины, используемые в данном изобретении, хорошо известны и включают фенфлурамин и норфенфлурамин", т.е., в этом тексте четко выражено, что речь идет только об известных фенилпропиламинах. В противоположность этому соединения по изобретению являются новыми.

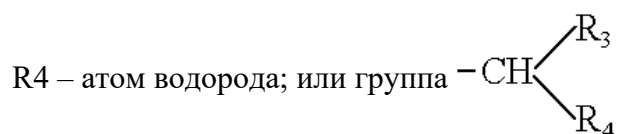
В соответствии с изобретением предлагается получение биологически активных фенилалкиламинов общей формулы 1 и их солей.



где  $R_1$  обозначает алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащей 2-8 углеродных атомов; фенилалкил содержащий 7-10 углеродных атомов; фенил или циклоалкил, содержащий 3-8 углеродных атомов;

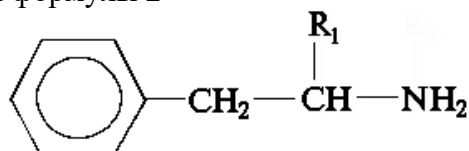


где  $R_3$  - атом водорода или алкил  $\text{C}_1-\text{C}_7$ , который может быть замещен галогеном, гидроксильной группой, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода или фенилалкилом ( $\text{C}_2$ ).

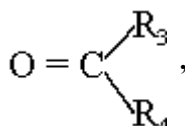


может вместе образовать циклоалкильное кольцо с 3-8 атомами углерода, при условии, что группы R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> совместно содержат, по меньшей мере, 5 атомов углерода и в том случае, когда R<sub>1</sub> означает этил, R<sub>2</sub> не может означать изобутил, или фармакологически приемлемых солей этих соединений.

Согласно изобретению фенилалкиламины получают тем, что вводят во взаимодействие амин общей формулы 2



с соединением общей формулы 3



где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеют указанные значения, в присутствии восстановителя, такого как амальгама алюминия, газообразный водород и металлический катализатор гидрирования, боргидрид щелочного металла, с последующим выделением целевого продукта в виде свободного основания и фармацевтически приемлемой соли.

Соединение общей формулы, полученные по изобретению, представляют собой в форме свободных оснований липоидрастворимые маслоподобные вещества, которые при желании можно подвергнуть конверсии в кристаллические водорастворимые соли. Процесс получения соли можно проводить с использованием фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот (например, соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, муравьиной, уксусной, щавелевой и малеиновой кислотами и т.п.). Соединения общей формулы 1 можно выделить из кислых аддуктов по обычным методам. Соединения общей формулы 1 и их биологически приемлемые кислые аддукты могут быть использованы в качестве активно действующие веществ при приготовлении фармацевтических композиций для человека.

Указанные фармацевтические композиции на основе новых соединений могут быть приготовлены по известным в фармацевтической промышленности методам. Активно действующее вещество можно использовать в обычных дозированных формах (например, в форме таблеток, пилюль, драже, капсул, препаратов для инъекций и т.п.). Указанные фармацевтические композиции могут включать в себя обычные носители, добавки, смазывающие вещества, наполнители, вспомогательные агенты и т.п.

Соединения общей формулы 1 заметно ингибируют инициируемое тирамином выделение норадреналина из плазматических пор нейронов за счет ингибирования процесса поглощения тирамина. В противоположность известным фенилалкиламинам соединения общей формулы 1 не проявляют эффекта выделения норадреналина. Одновременно с этим соединения формулы 1 сильно подавляют нейронное поглощение норадреналина и допамина, значительно усиливая катехоламинергическое действие, но в отличие от амфетамина и метамфетамина не оказывают влияния на серотонергическое действие даже при введении в организм в больших дозах.

Соединения общей формулы 1 являются стимуляторами центральной нервной системы, которая проявляет стимулирующий эффект в фармакологических испытаниях на обучение и антидепрессивность, лишь в умеренной степени усиливают подвижность и метаболизм, не демонстрируют заметного аноректального эффекта и только в слабой степени токсичны.

В противоположность основной группе известных психоэнергетических агентов

соединения общей формулы 1 не обладают действием, ингибирующим моноаминооксидазу (МАО). Если рассматривать механизм их действия и химическое строение, они значительно отличаются от известных трициклических анти депрессантов.

Основываясь на вышеизложенном, можно утверждать, что фенилалкиламины общей формулы 1 составляют психофармаконовую группу с новым механизмом действия, приемлемым для повышения психической активности (обучение, сохранение памяти) и для медицинского лечения клинических моделей депрессии, а также заболеваний, сопровождающихся заметными дефектами способности к обучению и запоминанию, подобно болезни Альцгеймера, предположительно без проявления побочных эффектов, свойственных известным стимуляторам, которые вызывают выделение катехоламина.

В соответствии с активностью соединений изобретения способ лечения предусматривает лечение здоровых или больных людей фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество соединения общей формулы 1 или ее фармацевтически приемлемого кислого аддукта.

Предпочтительные ежедневные дозы 5 составляют приблизительно 10-150 мг, в частности примерно 30 мг. Такие фармацевтические композиции предпочтительнее вводить в организм перорально, парентерально или сублингвально.

Благодаря своей низкой токсичности соединения общей формулы 1 можно также использовать для лечения детей в соответствующем образом пересчитанной дозировке.

#### 1. Примеры на получение.

Пример 16.3 г (0.1 моля) 1-фенил-2-пентил-амин растворяют в 100 мл метанола и добавляют смесь 5.8 г (0.1 моля) пропионового альдегида 14 20 мл метанола при 10°C. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, затем добавляют 8 г (0.21 моля) боргидрида натрия. Реакция проходит при комнатной температуре в течение 12 ч. После этого смесь выливают в 200 мл 10 %-ной уксусной кислоты при охлаждении и встряхивают с бензолом. Водную метанольную фазу нейтрализуют 40 %-ным раствором гидроокиси натрия. Отделяющееся масло экстрагируют бензолом, и органический слой осушают над сульфатом натрия, отфильтровывают и выпаривают. Остаток дистиллируют в вакууме. Вес дистиллята (основная фракция) составляет 14.35 г (70 %).

Температура кипения при остаточном давлении 7 мм рт.ст. составляет 112-120°C,  $n_D^{20} = 1.5030$ .

Этилацетатный раствор указанного основания подкисляют добавлением в него этанола, содержащего соляную кислоту. Выпавший в осадок гидрохлорид очищают и сушат. Температура плавления: 122-124°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 2. 16.3 г (0.1 моля) 1-фенил-2-пентиламина растворяют в 100 мл метанола, добавляют раствор 5.8 г (0.1 моля) пропионового альдегида в 20 мл метанола. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь гидрируют в присутствии 3 г катализатора "палладий на активированном угле". По завершении реакции катализатор отфильтровывают и реакционную смесь обрабатывают аналогично описанному в примере 1. После дистилляции получают 15.4 г (75 %) N-пропил-1-фенил-2-пентиламина.

Примеры 1-13 приведены в табл. 1.

Пример 14. 16.3 г (0.1 моля) 1-фенил-2-пентиламина растворяют в 100 мл метанола и при 10°C добавляют раствор 5.8 г (0.1 моля) ацетона в 20 мл метанола. Через 2 ч реакционную смесь выливают в 700 мл 96 %-ного этанола. В эту смесь добавляют маленькими порциями алюминиевую фольгу, активированную  $HgCl_2$  (7.3 г), затем перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Спирт отгоняют при пониженном давлении. Оставшаяся смесь разделяется на две фазы - водную и масляную. Масляную фазу экстрагируют бензолом, экстракт осушают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в этаноле, содержащем хлористоводородную кислоту, и раствор концентрируют. Неочищенный продукт, кристаллизуют из смеси этанола и эфира. Получают 16.8 г N-изопропил-1-фенил-2-пентиламин-гидрохлорид (см. пример 3).

## II. Биологические примеры.

### II/1. Определение эффекта выделения норадреналина *ин виво* на кошках (*in vivo*).

Состояние мигательной перепонки, подвергнутой анестезии кошки, постоянно регистрируется с помощью ауксотонического самопишущего кимографа. Выделение норадреналина инициирует сжатия мигательной перепонки в зависимости от дозы вещества. Внутривентриальное введение 1 мг/кг ФЭА инициирует сокращение мигательной перепонки. Доза 1 мг/кг амфетамина и метамфетамина вызывают такое сокращение в течение длительного периода времени. В ходе проведения вышеуказанного испытания соединения общей формулы 1 не вызывает никакого сокращения перепонки. (Метод: J. Knoll. *Monoamin Oxidase and its Inhibition* (Eds. Wolstenholme and Knight), Elsevier. 1976 г., стр. 131).

### II/2. Определение психостимулирующего эффекта на крысах.

а) Модифицированное прыжковое испытание (J. Knoll and B. Knoll, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 148, 200, 1964 г.).

В ходе проведения данного испытания небольшие дозы амфетамина (до 1-2 мг/кг) улучшают, тогда как повышенные дозы амфетамина (более 3 мг/кг) ухудшают способность к обучению и запоминанию в зависимости от конкретной дозы. Соединений общей формулы 1 улучшают характеристики в дозировке 0.5 - 15 мг/кг в зависимости от конкретной дозы. Таким образом, новые соединения свободны от ухудшающего эффекта, который характерен в больших дозах для амфетамина вследствие активации серотонергической системы. (Дозы, превышающие 10 мг/кг, рассматриваются как очень большие).

б) Испытание с челночной камерой (Метод: B. Knoll, J. Knoll: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 34, 17-23, 1982 г.).

В соответствии с данной методикой испытания ежедневное введение в организм дозы в 1 мг/кг подкожно амфетамина вызывает значительное усиление желания в выработке условного рефлекса и его сохранения в течение пяти дней наблюдения. Однако усиление способности сопровождается неестественно сильной реакцией на промежуточные сигналы. Эффект более высоких доз амфетамина (5-10 мг/кг) даже невозможно оценить в челночной камере вследствие возникновения явления исключительно высокой общей подвижности.

Ежедневное введение в организм 0.5 мг/кг соединения в соответствии с примером 1 позволяет значительно повысить способность по сравнению с контрольным экспериментом без признаков усиления общей подвижности.

Соединение в соответствии с примером 1 усиливало способность к обучению и сохранение навыков с самого первого дня и в течение всего периода испытания даже при введении в организм крайне высокой ежедневной дозы в 15 мг/кг. В то время как способность подопытных животных оказывается необычно высокой, усиление рефлекса на промежуточные сигналы можно рассматривать как умеренное, если принимать во внимание исключительно высокую способность к обучению. Животные, которым соединение в соответствии с примером 1 вводили в организм в дозе 15 мг/кг, полностью сохраняют способность, достигнутую по завершении однонедельного периода обучения, даже спустя 6 недель после завершения курса введения лекарства. В соответствии с результатами упомянутых испытаний соединения изобретения позволяют достичь исключительно резкого эффекта усиления способности к обучению, причем указанный эффект является очень сильным и широким, но достигается по другому механизму в сравнении с механизмом действия амфетамина.

II/3. Определение антагонизма к депрессии, вызванной действием тетрабеназина, в ходе испытаний по обучению крыс.

а) Прыжковое испытание. Метод: J. Knoll, B. Knoll. *Arzneimittel Forschung* 8, 339, 1958 г., 9, 633, 1959 г.

Закрепленный условный рефлекс, достигаемый в ходе прыжковых испытаний, не

может быть ингибирован соединениями общей формулы 1 даже в больших дозах (например, в дозе 15 мг/кг соединения в соответствии с примером 8). Такой рефлекс может быть полностью подавлен только большими дозами тетрабеназина (5 мг/кг), тогда как депрессивному эффекту тетрабеназина может эффективно противодействовать соединение в соответствии с примером 8 в дозе 15 мг/кг.

б) Испытание с челночной камерой. Метод: В. Knoll, J. Knoll, Pol, J., *Pharmacol., Pharm.* 34, 17-23, 1982 г.

В соответствии с результатами данного испытания депрессии, вызванной тетрабеназином, можно противостоять с помощью соединений общей формулы 1. В табл. 2 приведены числовые значения, полученные в ряде испытаний, проведенных с использованием соединения в соответствии с примером 8.

Аналогичные результаты получают при применении соединений в соответствии с примерами 1 и 13.

II/4. Определение эффекта, оказываемого на подвижность крыс.

Испытание проводят в челночной камере без подачи тока и света. Регистрируют и суммируют с помощью прибора число самопроизвольных перемещений от одной стенки камеры до другой в течение 30 мин. Данное испытание проводят с группой животных, которая включает в себя 112 крыс расы CFY обоих полов массой по 180-200 г каждая. Перед началом испытания подкожно животным вводят испытываемое соединение общей формулы 1 совместно соответственно с тетрабеназином и десметилимипрамином (ДМИ), используемым в качестве сравнительного соединения.

В соответствии с результатами данного испытания, соединения примеров 1 и 8 не повышают подвижность в дозе 10 мг/кг, тогда как соединения примеров 1, 6 и 13 в определенной степени превышают подвижность. Эффекту повышения подвижности, вызванному 1 мг/кг тетрабеназина, заметно противостоит соединение примера 8 в дозе 2.5 мг/кг и полностью противодействует соединению примера 1 уже в дозе 1 мг/кг. В ходе данных испытаний ДМИ проявляет скорее ингибирующий сам по себе эффект, чем антагонистическое действие в отношении депрессии подвижности, вызванной тетрабеназином.

II/5. Определение влияния, оказываемого на метаболизм у крыс.

Метод: В. Issekutz, B. Issekutz, Jr., Naymyn. *Schiedebero 2Arch Pharmac* 306, 1942 г.

В ходе проведения данного испытания соединения общей формулы 1 ускоряют обмен веществ в значительно меньшей степени в течение более короткого периода времени, чем либо амфетамин, либо 1-депренил.

II/6. Определение влияния на потребление пищи у крыс.

Введение перорально или подкожно сытым животным при хорошем их кормлении соединения в соответствии с примером 7 в дозе 15 мг/кг не изменяет количества потребляемой ими пищи (амфетамин проявляет аноректический эффект уже в дозе 1 мг/кг). При аналогичной дозе он не оказывает влияния на количество потребляемой пищи крысами, которым не давали есть в течение 96 ч, у которых чувство голода полностью подавляется амфетамином в течение 3-4 ч при дозе 2-5 мг/кг.

Доза в 5 мг/кг соединений в соответствии с примерами 1 и 13 вызывает эффект подавления чувства голода, который приблизительно идентичен эффекту, вызываемому амфетамином в дозе 0.5 мг/кг в течение первого часа.

II/7. Определение *ин vivo* поглощения  $^3\text{H}$ -норадреналина надосадочным слоем кортекса крыс (*in vivo*).

Кортекс гомогенизируют в 0.32 М растворе сахарозы с помощью тefлонового горшочка, ядра клеток седиментируют центрифугированием при температуре 0°C в течение 20 мин в количестве 1000 г. Для испытаний используют выделенный таким образом надосадочный слой. Процесс поглощения проводят в растворе Кребса-Хейнзелейта, насыщенном карбогеном, в конечном объеме 1 мл при концентрации  $^3\text{H}$ -норадреналина  $5 \cdot 10^{-8}$  мол. Операции прединкубирования и инкубирования проводят при

температуре 37°C в течение 5 мин каждую. Реакцию прекращают добавлением 4 мл охлажденного льдом раствора Кребса и ткань отделяют GF/B-фильтрованием. Относительное поглощение определяют с использованием 10 М раствора низоксетина при температуре 37°C. Радиоактивность GF/B-фильтровальной бумаги определяют измерением сцинтилляции жидкости в смеси толуол-РРО-РОРОР-продукт "тритон".

Полученные результаты приведены в табл. 3.

Определение эффекта усиления допаминергического действия на изолированных крысиных стриатумных препаратах.

Метод: Kerecsen и др., Chromatography, the State of the Art, (Eds. Kalasz, Ettre) Akademiai Kiado Budapest, 1985, стр. 195-203.

В ходе проведения экс виво испытаний на животных им вводят подкожно в организм соединения в течение 3 недель, а спустя 2 ч после заключительной инъекции орган удаляют.

Полученные результаты сведены в табл. 4 и 5.

II/8. Острая токсичность (на крысах).

Полученные результаты сведены в табл. 6

Таблица 1

Прим ер	R1	R2	Т.кип., °C/мм рт.ст.	$n_D^{20}$	Кислота для получени я соли	Т.пл., °C	Растворитель перекристаллизации
3	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	-	HCl	136-139	Этанол-диэтил.эфир
4	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	100-110/0.5	1.5173	(COOH) <sub>2</sub>	144-146	Этилацетат
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	-	HCl	229-231	Этанол-диэтил.эфир
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	171/173/1	1.5471	HCl	121-131	Этанол-диэтил.эфир
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	-	HCl	174-176	Этанол-диэтил.эфир
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	84-88/0.5	1.4956	HCl	98-100	Этилацетат
9	H.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHBr-	-	-	HCl	94-96	Этилацетат
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	137-140/1	1.5160	HCl	202-203	Ацетон-этанол
11	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	-	HCl	78-80	Этилацетат
12	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	HCl	174-176	Этилацетат
13	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	118-126/0.2	-	(COOH) <sub>2</sub>	118-120	Изопропанол

Примечание. Соединения, указанные в следующей таблице, получали аналогично примерам 1-2.

Таблица 2

Обучение	Реакция на стимулянт				
		F+	f+	f+	1R
1-й день	С	29.67	51.67	18.67	9.25
		±6.31	±6.62	±7.96	±2.39
	Т	9.58	32.25	59.17	10.25
		±3.74	±9.20	±11.08	±2.45
	V	34.60	49.80	16.40	10.50
2-й день	С	±7.00	±7.08	±10.18	±2.05
		53.33	25.25	21.42	11.00
	Т	±9.87	±6.01	±10.84	±2.51
		8.50	30.75	60.75	8.33
	V	±3.68	±9.81	±11.81	±2.34
3-й день	С	62.20	21.00	16.80	14.70
		±11.39	±7.17	±11.45	±5.27
	Т	58.25	31.17	10.58	13.83
		±10.43	±8.35	±6.46	±4.00
	V	11.42	15.83	72.75	4.67
4-й день	С	±4.94	±6.14	±11.10	±1.23
		69.20	9.80	21.00	21.30
	Т	±11.65	±3.17	±12.51	±7.50
		66.00	28.83	5.17	13.25
	V	±8.97	±8.14	±4.09	±5.80
5-й день	С	9.8	17.83	73.08	4.50
		±4.02	±6.81	±10.63	±1.31
	Т	64.90	17.70	17.40	14.30
		+10.92	±5.21	±11.66	±5.06
	V	72.25	23.33	4.52	12.83
	С	±7.60	±6.62	±3.60	±4.06
		17.67	12.58	69.75	6.92
	Т	±8.10	±4.03	±11.64	±1.90
		76.10	8.50	15.40	16.80
	V	±11.29	±2.33	±10.31	±5.78

С - контрольный эксперимент (Физиологический раствор хлористого натрия ежедневно подкожно, N-12);

Т - 0.5 мг/кг тетрабеназина подкожно ежедневно, N-12;

V - 0.5 мг/кг тетрабеназина +10 мг/кг соединения в соответствии с примером 8 подкожно ежедневно, N-12.

F+ - % животных, проявляющих условный рефлекс

f+ - % животных, реагирующих на нестандартный раздражитель

f- - % животных, которые не реагируют даже на нестандартный раздражитель

1R число реакций на промежуточные сигналы



Таблица 3

Соединение по примеру	ИК <sub>50</sub> (М)
ДМИ	$10^{-9}$ - $5 \times 10^{-9}$
1	$5 \times 10^{-8}$
8	$5 \times 10^{-7}$
11	$1 \times 10^{-7}$
1-Депренил	$7 \times 10^{-6}$

Таблица 4

Изменение концентрации допамина (DA) и DOPAC в бане с органом,  
в лабораторных условиях (мол.ч. г<sup>-1</sup> мин<sup>-1</sup>)

Испытываемое соединение	Доза	DA	DOPAC
Контрольный эксперимент	-	91	258
Пример 8	0.3	214*	172*
	1.0	366*	190*
	3.0	290*	331*
	10.0	477*	537

Таблица 5

Изменение концентрации допамина (DA) и DOPAC в бане с органом,  
в испытаниях ин виво (мол.ч. г<sup>-1</sup> мин<sup>-1</sup>)

Испытываемое соединение	Ежедневная доза	DA	DOPAC
Контрольный эксперимент	-	91	258
Пример 8	0.25	257*	222
	5.0	189*	223

\* Статистические результаты.

Таблица 6

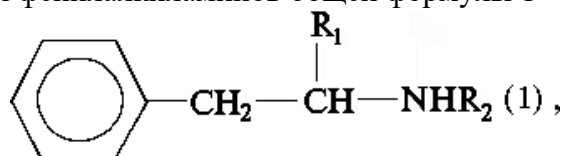
Испытываемое соединение по примеру	Внутривенно	LD <sub>50</sub> , мг/кг S.c.	Перорально
1	27	50	270
2	-	135	-
3	50	>200 (0 %)	-
4	-	75 (0 %)*	-
5	-	140	-
6	-	>150 (0 %)	-
7	40	140	300
8	-	>200 (20 %)	-

9	46	195	-
10	18	175	-
11	16	25*	-
12	-	>50 (0 %)*	-

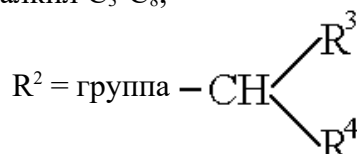
\* Более концентрированный раствор приготовить невозможно.

### Формула изобретения

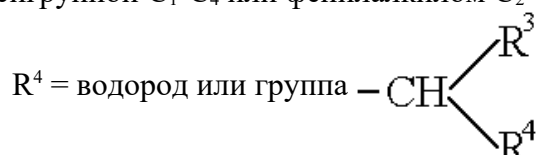
Способ получения фенилалкиламинов общей формулы 1



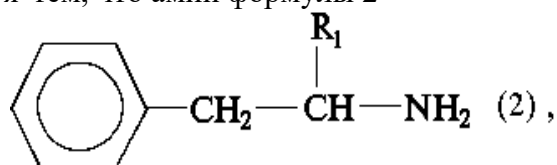
где  $\text{R}^1$  = прямой или разветвленный алкил  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , фенилалкил  $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ , фенил или циклоалкил  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ;



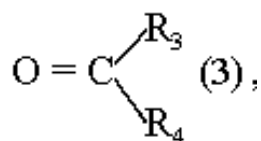
где  $\text{R}^3$  = водород или алкил  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , который может быть замещен галогеном, гидроксилом, алкоксигруппой  $\text{C}_1\text{-C}_4$  или фенилалкилом  $\text{C}_2$



вместе означают циклоалкильное кольцо  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , при условии, что группы  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  совместно содержат, по меньшей мере, 5 атомов углерода, и в том случае, когда  $\text{R}^1$  обозначает этил,  $\text{R}^2$  не может обозначать изобутил или их фармакологически приемлемых солей, отличающийся тем, что амин формулы 2



где  $\text{R}^1$  имеет значения, указанные выше, подвергают взаимодействию с соединением формулы 3



где  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  имеют вышеуказанные значения, в присутствии восстановителя такого как: амальгама алюминия, газообразный водород и металлический катализатор гидрирования, боргидрид щелочного металла, с последующим выделением целевого продукта в виде свободного основания или фармакологически приемлемой соли.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03