

(19) **KG** (11) **170** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07C 211/27;**
A61K 31/17

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 2015960

(21) 4830945/SU

(22) 10.09.1990

(31) 4101/86

(32) 25.09.1986

(33) HU

(86) PCT/HU 87/00040 (25.09.87)

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

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

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

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч. 1. - М.: Медицина, 1986. -С. - 110

(54) Способ получения фенилалкиламинов или солей этих соединений

(57) Сущность изобретения: продукт – фенилалкиламины общей формулы $C_6H_5CH_2CH(R_1)NH(R_2)$ (1), где R_1 - алкил C_2-C_8 с прямой или разветвленной цепью, фенилалкил C_7-C_{10} , циклоалкил C_3-C_8 , фенил; R_2 обозначает алкил C_1-C_8 , алкил C_1-C_8 , замещенный атомом галогена, гидроксилом, алкоксигруппой, содержащей 1-4 углеродных атомов, алкил, содержащий три атома углерода и замещенный фенилом, циклоалкил C_3-C_8 , при условии, что группы R_1 и R_2 совместно содержат, по меньшей мере, пять углеродных атомов, и в том случае, когда R_1 обозначает этил, R_2 не может обозначать изобутил или соли этих соединений. Реагент 1: амин общей формулы $C_6H_5CH_2CH(R_1)NH_2$ (2), где R_1 - указано выше. Реагент 2: $XCH(R_3)R_4$ (3), где X обозначает галоген, остаток сложного эфира сульфоновой кислоты; R_3 - водород, алкил – C_1-C_7 , алкил – C_1-C_7 , замещенный атомом галогена, гидроксилом, алкоксигруппой, содержащей от 1 до 4 углеродных атомов, алкил, содержащий два атома углерода, замещенный фенилом, R_4 - водород, или R_3 и R_4 - алкил, при условии, что они совместно содержат не более пяти атомов углерода, или R_3-R_4 вместе с СН могут образовывать циклоалкильное кольцо с 3-8 атомами углерода. Условия реакции: в присутствии связывающего кислоту агента - избыточного количества амина, органического или неорганического основания или щелочного ионообменника при необходимости с последующим превращением соединения формулы 1 в соль. 7 табл.

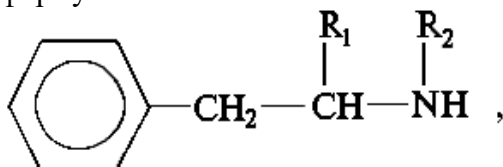
Изобретение относится к органическому синтезу и касается получения новых фенилалкиламинов или их солей, обладающих биологической активностью и используемых в качестве активнорействующего начала в фармацевтических препаратах, стимулирующих центральную нервную систему.

Новые фенилалкиламины изобретения проявляют свое действие на организм главным образом за счет ингибирования нейронного поглощения биогенных аминов.

Известно, что наиболее важный и зависящий от дозы эффект так называемых оказывающих непрямоe действие симпатомиметических аминов, относящихся химически к классу фенилалкиламинов (например, эндогенных фенилэтиламина (ФЭА) и тирамина), заключается в выделении катехоламинов (в первую очередь норадреналина) из плазматических запасов нейронов. Аналогичными свойствами обладают другие неэндогенные фенилалкиламины (например, амфетамины и метамфетамины). Более того, эффект выделения норадреналина и (в зависимости от дозы) эффект других передаточных аминов (например, серотонина) по метаболическим причинам является сильным и долго действующим. Метамфетамин также в заметной степени ингибирует нейронное поглощение эндогенных симпатомиметических аминов непрямого действия, однако этот эффект в ин vivo условиях полностью подавляется выделением норадреналина.

Сущность изобретения основана на том факте, что в классе фенилалкиламинов предложена модификация химической структуры, способная полностью устранять известные характеристики и доминантный эффект указанной группы соединений, а именно эффект индуцирования оттока передаточных аминов, и с другой стороны, это способно усиливать подчиненный до настоящего времени эффект упомянутой группы соединений (а именно, ингибирование нейронного поглощения симпатомиметических аминов) селективным путем. Таким образом, могут быть получены стимуляторы, характеризующиеся новым спектром действия.

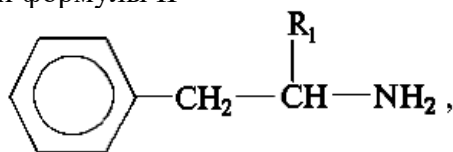
В соответствии с изобретением предлагается получение биологически активных фенилалкиламинов общей формулы I



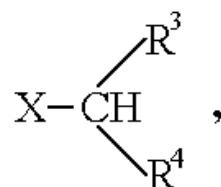
где R_1 обозначает алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 8 углеродных атомов; фенилалкил, содержащий от 7 до 10 углеродных атомов; фенил или циклоалкил, содержащий от 3 до 8 углеродных атомов;

R_2 обозначает алкил с прямой или разветвленной цепью содержащей от 1 до 8 углеродных атомов; алкил, содержащий от 1 до 8 углеродных атомов, замещенный атомом галогена, гидроксилом, алкоксигруппой, содержащей от 1 до 4 углеродных атомов; алкил, содержащий 3 атома углерода и замещенный фенилом, или циклоалкил, содержащий от 3 до 8 углеродных атомов, при условии, что R_1 и R_2 вместе содержат, по меньшей мере, пять углеродных атомов, и причем, в том случае, когда R_1 - этил, R_2 не может обозначать изобутил или солей этих соединений.

Согласно изобретению фенилалкиламины общей формулы I получают путем взаимодействия амина общей формулы II



где R_1 имеет указанные значения, с соединением общей формулы III



где X - атом галогена или сложноэфирная группа сульфоновой кислоты.

R₃ - атом водорода или алкил C₁-C₇, который может быть замещен галогеном, гидроксилом, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, алкил, содержащий два атома углерода, замещенный фенилом; R₄ - атом водорода или R₃ и R₄ обозначают алкил, при условии, что они совместно содержат не более пяти атомов углерода или R₃ и R₄ могут вместе с CH образовывать циклоалкильное кольцо с 3-8 атомами углерода, после чего, если желательно, соединения общей формулы I подвергают превращению в соли, образуемые с органической или минеральной кислотой, и/или выделяют соединения общей формулы I из солей в свободном состоянии.

Указанную реакцию алкилирования проводят в присутствии связывающего кислоту агента. С этой целью можно использовать избыток исходного амонового соединения или же органическое или неорганическое основание (например, триэтиламин или карбонат калия); можно также использовать основную ионообменную смолу.

Соединения общей формулы I, 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 кислоты, бромисто-водородной, серной, фосфорной, муравьиной, уксусной, щавелевой и малеиновой кислот и т.п.). Соединения общей формулы I и их биологически приемлемые кислые аддукты могут быть использованы в качестве активнорействующих веществ при приготовлении фармацевтических композиций для человека.

Указанные фармацевтические композиции на основе новых соединений могут быть приготовлены по известным в фармацевтической промышленности методам. Активнорействующее 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 I заметно ингибируют инициируемое тирамином выделение норадреналина из плазматических пор нейронов за счет ингибирования процесса поглощения тирамина. В противоположность известным фенилалкиламинам соединения общей формулы I не проявляют эффекта выделения норадреналина. Одновременно с этим соединения формулы I сильно подавляют нейронное поглощение норадреналина и до-памина, 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 I 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 психознергетических агентов соединения общей формулы I не обладают действием, ингибирующим моноаминоксидазу (МАО). Если рассматривать механизм их действия и химическое строение, они значительно отличаются от известных трициклических антидепрессантов.

Основываясь на изложенном, можно утверждать, что фенилалкиламины общей формулы I 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 появления побочных эффектов, свойственных известным стимуляторам, которые вызывают выделения катехоламина.

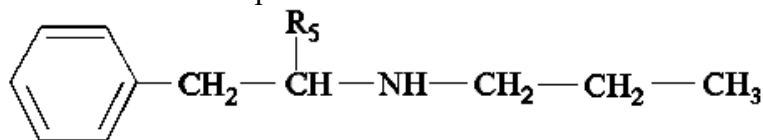
В соответствии с активностью соединений по изобретению способ лечения предусматривает лечение здоровых или больных людей фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество соединения общей формулы I или ее фармацевтически приемлемого кислого аддукта.

Предпочтительные ежедневные дозы 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 I можно также использовать для лечения детей с соответствующим образом пересчитанной дозировке.

Приемлемая ветеринарная доза составляет 2-8 мг/кг.

Соединения общей формулы IV образуют подгруппу соединений общей формулы I, которая является особенно благоприятной.



Ниже приведены примеры, которыми не ограничиваются рамки и объем притязаний.

Пример 1. а) 16.3 г (0.1 моля) 1-фенил-2-пентиламина растворяют в 180 мл этилацетата и добавляют 80 г K_2CO_3 , после чего в смесь прикапывают 12.3 г (0.1 М) изопропилбромид. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Отфильтровывают неорганическую соль и очищают фильтрат активированным углем. Затем фильтрат выпаривают, и остаток растворяют в солянокислом этаноле, а полученный раствор выпаривают снова. После кристаллизации из смеси этанола и этилового эфира получают 17.5 (72 %) N-изопропил-1-фенил-2-пентиламингидрохлорида с т.пл. 136 - 139°C.

б) 16.3 (0.1 моля) 1-фенил-2-пентиламина растворяют в 180 мл толуола и добавляют 30 мл 20 %-го водного раствора NaOH, после чего в смесь прикапывают 12.3 г (0.1 моля) изопропилбромид. Смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре и нагревают с обратным холодильником в течение следующих 3 ч. Отделяют толуольную фазу, водную фазу экстрагируют бензолом. Объединенные органические фазы очищают и выпаривают. Образование соли осуществляют аналогично вышеописанному. Таким образом, получают 14.6 г (60 %) N-изопропил-1-фенил-2-пентиламингидрохлорида.

в) повторяют описанное в п. а) с использованием 30.3 г (0.3 моля) триэтиламина в качестве кислотосвязывающего агента вместо карбоната калия.

г) осуществляют процесс аналогично описанному в п. а) с использованием 1200 мл макропористого анионообменника Амберлист А-26 (ОН - форма), суспензированного в 1000 мл этилацетата, вместо карбоната калия. Реакция в смеси протекает при 60°C в течение 12 ч. Затем ионообменник отфильтровывают и промывают этилацетатом, затем процесс осуществляют аналогично описанному в п. а). Таким образом, получают 11.3 г (50 %) гидрохлорида N-изопропил-1-фенил-2-пентиламина.

Примеры 2-15. Перечисленные в табл. 1 соединения получают аналогично примеру 1 а).

Пример 16. 16.3 г (0.14 моля) 1-фенил-2-бутиламин растворяют 70 мл бензола и добавляют по каплям 2.96 г (0.01 моля) этилпаразолсульфоната, растворенного в 20 мг бензола (т.пл. 34°C). Реакционную смесь кипятят 3 ч и концентрируют. Остаток растворяют в бензоле и экстрагируют гидроокисью натрия и затем водой (каждый раз

дважды). Бензольные экстракты высушивают и концентрируют. Избыток исходных веществ удаляют дистилляцией в вакууме при 122-124°C (fP_{10}). Остаток растворяют в этаноле и добавляют соляную кислоту в этаноле с образованием солянокислой соли. При осаждении диэтиловым эфиром получают 15.4 г N-этил-1-фенил-1-бутиламингидрохлорида, т.пл. 145-147°C.

Пример 17. К раствору 67.5 г (0.5 моля) 1-фенил-2-пропиламина в 340 мл бензола добавляют 17.0 г (0.074 моля) 2-метоксиэтилтозилата. Реакционную смесь нагревают до кипения в течение 3 ч и затем выпаривают. Остаток обрабатывают бензолом, экстрагируют 100 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и промывают 700 мл воды. Бензольную фазу высушивают и выпаривают. Полученный сырой N-(2-метоксиэтил)-1-фенил-2-пропиламин очищают дистиллированием в вакууме. Полученный чистый продукт имеет температуру кипения 94-102°C при 8 мм ртуты, $n_D^{20} = 1.5012$. Указанное основание переводят в соль присоединением кислоты путем обработки смесью этанол - соляная кислота. Осадок кристаллического гидрохлорида отфильтровывают и высушивают. Продукт имеет т.пл. 115-118°C (ацетон).

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 аускультационного самопишущего кимографа. Выделение норадреналина инициирует сжатие мигательной перепонки в зависимости от дозы вещества. Внутривенное 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 указанного испытания соединения общей формулы I не вызывают никакого сокращения перепонки.

II/2: Определение психостимулирующего эффекта на крысах.

а) Модифицированное прыжковое испытание.

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. Соединения общей формулы I 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.

в) Испытание с челночной камерой.

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 5 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 4 позволяет значительно повысить способность по сравнению с контрольным экспериментом без признаков усиления общей подвижности.

Соединение в соответствии с примером 2 усиливало способность к обучению и сохранению навыков с самого первого дня и в течение всего 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 соединения, в соответствии с примером 2 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 по изобретению 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.

Закрепленный условный рефлекс, достигаемый в ходе прыжковых испытаний, не может быть ингибирован соединениями общей формулы I даже в больших дозах (например, в дозе 15 мг/кг соединения в соответствии с примером 7). 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 7 в дозе 15 мг/кг.

в) Испытание с челночной камерой. В соответствии с результатами данного испытания депрессии, вызванной тетрабеназином, можно противостоять с помощью соединений общей формулы I. В табл. 2 приведены числовые значения, полученные в ряде испытаний, проведенных с использованием соединения в соответствии с примером 7.

Аналогичные результаты получают при применении соединений в соответствии с примерами 2 и 12.

В табл. 2 обозначено:

C - контрольный эксперимент (физический раствор хлористого натрия ежедневно подкожно, N=12);

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

Y - 0.5 мг/кг тетрабеназина +10 мг/кг соединения в соответствии с примером 7 подкожно ежедневно, N=12.

F+ = % животных, проявляющих условный рефлекс

f+ = % животных, реагирующих на нестандартный раздражитель

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

IR = число реакций на промежуточные сигналы.

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

Испытания проводят в челночной камере без подачи тока и света. Регистрируют и суммируют в помощь 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 весом по 180-200 каждая. Перед началом испытания животным подкожно вводят испытываемое соединение общей формулы I совместно соответственно с тетрабеназином и десметилимипрамином (ДМИ), используемым в качестве сравнительного соединения.

В соответствии с результатами данного испытания соединения примеров 2 и 7 не повышают подвижность в дозе 10 мг/кг, тогда как соединения примеров 2, 6 и 12 в определенной степени повышают подвижность. Эффекту повышения подвижности, вызванному мг/кг тетрабеназина, заметно противостоят соединения примера 7 в дозе 2.5 мг/кг, и полностью противодействует соединение примера уже в дозе 1 мг/кг. В ходе данных испытаний ДМИ проявляет скорее сам по себе ингибирующий эффект, чем антагонистическое действие в отношении депрессии подвижности, вызванной тетрабеназином.

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

В ходе проведения данного испытания соединения общей формулы I 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 крысами пищи, 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 2 и 12 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 ^3H -норадреналина недостаточным слоем кортекса крыс (in vivo).

Кортекс гомогенизируют в 0.32 М растворе сахарозы с помощью тefлонового горшочка, ядра клеток седиментируют центрифугированием при 0°C в течение 20 мин в количестве 1000 г. Для испытаний используют выделенный таким образом недостаточный слой. Процесс поглощения проводят в растворе Кребса-Хейнзелейта, насыщенном карбогеном, в конечном объеме 1 мл при концентрации ^3H -норадреналина $5 \cdot 10^{-8}$ мол. Операцию прединкубирования и инкубирования проводят при 37°C в течение 5 мин каждую. Реакцию прекращают добавлением 4 мл охлажденного льдом раствора Кребса, и ткань отделяют CF/B-фильтрованием. Относительное поглощение определяют с использованием 10^{-4} М раствора низаксетина при 37°C. Радиоактивность CF/B - фильтровальной бумаги определяют изменением сцинтилляции жидкости в смеси толуол РРО-РОРОР-продукт "тритон".

Полученные результаты сведены в табл.3.

Определение эффекта усиления допаминеринного действия на изолированных крысиных стриатумных препаратах.

В ходе проведения экс vivo 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 Э (на крысах).

Полученные результаты сведены в табл. 6.

II/9. Ингибирование эффекта выделений норадреналина под действием тирамина на кроликах, легочный артериальный препарат (в лабораторных условиях).

Процедура испытания включает в себя следующие стадии.

1) Построение контрольного графика для тирамина в условиях кумулятивного дозирования (дозы тирамина: 1, 3, 8, 18 мг/кг).

2) После промывки в течение 20 мин повторное построение графика для тирамина.

3) Уравновешивание с использованием единичной дозы испытываемого соединения общей формулы I в течение 30 мин.

4) Построение графика для тирамина в присутствии испытываемых соединений так, как это изложено в разделе 1).

5) После промывки в течение 20 мин повторное построение графика для тирамина.

Полученные результаты сведены в табл. 7.

Таблица 1

при мер	R ₁	R ₂	Т. кип., °C/мм рт.ст.	nD ²⁰	Кислота для полу- чения соли	Т.пл., °C	Растворитель перекристалл изации
2	н. C ₃ H ₇	н. C ₃ H ₇	112-120/7	1.5030	HCl	122- 124	Этанол- диэтил. эфир
3	н. C ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂ CH ₂ OH	100-110/0.5	1.5173	(COOH) ₂	144- 146	Этилацетат
4	C ₆ H ₅	н. C ₃ H ₇	-	-	HCl	229- 231	Этанол-диэтил. эфир
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂	171-173/1	1.5471	HCl	121- 131	Этанол-диэтил. эфир
6	C ₆ H ₅ - CH ₂	н. C ₃ H ₇	-	-	HCl	174- 176	Этанол-диэтил. эфир
7	C ₂ H ₅	н. C ₃ H ₇	84-88/0.5	1.4956	HCl	98-100	Этилацетат
8	н. C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	-	-	HBr	94-96	Этилацетат
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	HCl	145- 147	Этанол- этиловый эфир
10	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	137-140/1	1.5160	HCl	202- 203	Ацетон-этанол
11	C ₃ H ₇	CH ₃	47-50/15	1.4203	HCl	125.5	Этанол- этиловый эфир
12	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	-	-	HCl	78-80	Этилацетат
13	C ₄ H ₉	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ C ₃ H ₇	-	-	HCl	174- 176	Этилацетат
14	C ₆ H ₁₃	н. C ₃ H ₇	118-126/0.2		(COOH) ₂	118-20	Изопропанол
15	C ₆ H ₁₁	-	-	-	HCl	192- 193	Этанол- этиловый эфир

Таблица 2

Обучение	F+	f+	f-	IR
		Реакция на стимулянт		
1-й день С	29.67	51.67	18.67	9.25
	±6.31	±6.62	±7.96	±2.39
I	9.58	31.25	59.17	10.25
	±3.74	±9.20	±11.68	±2.45
Y	34.60	49.80	16.40	10.50
	±7.00	±7.08	±10.18	±2.05
2-й день С	53.33	25.25	21.42	11.00
	±9.87	±6.01	±10.84	±2.51
I	8.50	30.75	60.75	8.33
	±3.68	±9.81	±11.81	±2.34
Y	62.20	21.00	16.80	14.70
	±11.39	±7.17	±11.45	±5.27
3-й день С	58.25	31.17	10.58	13.83
	±10.43	±8.35	±6.46	±4.00
I	11.42	15.83	72.75	4.67
	±4.94	±6.14	±11.10	±1.23
Y	69.20	9.80	21.00	21.30
	±11.65	±3.17	±12.51	±7.50
4-й день С	66.00	28.83	5.17	13.25
	±8.97	±8.14	±4.09	±5.80
I	9.8	17.83	73.08	4.50
	±4.02	±6.81	±10.63	±1.31
Y	64.90	17.70	17.40	14.30
	±10.92	±5.21	±11.66	±5.06
5-й день С	72.25	13.23	4.52	12.83
	±7.60	±6.62	±3.60	±4.06
I	17.67	12.58	69.75	6.92
	±8.10	±4.03	±11.64	±1.90
Y	76.10	8.50	15.40	16.80
	±11.29	±2.33	±10.31	±5.78

Таблица 3

Соединение	ИК ₅₀ (М)
ДМИ	10 ⁻⁹ -5 x 10 ⁻⁹
Соединение в соответствии с примером 2	10 ⁻⁹ -5 x 10 ⁻⁹
Соединение в соответствии с примером 7	-5 x 10 ⁻⁷

Соединение в соответствии с примером 12	1×10^{-7}
1-Депренил	7×10^{-6}

Таблица 4

Изменение концентрации допамина (ДА) и ДОРАС в бане с органом в лабораторных условиях (мол.ч.г⁻¹ мин⁻¹)

Испытываемое соединение	Доза	ДА	ДОРАС
Контрольный эксперимент Пример 7		91	258
	0.3	214*	172*
	1.0	366*	190*
	3.0	290*	331*
	10.0	477*	537*

Таблица 5

Изменение концентрации допамина (ДА) и ОРАС в бане с органом в испытаниях ин виво (мол.ч.г⁻¹ мин⁻¹)

Испытываемое соединение	Ежедневная доза	ДО	ОРАС
Контрольный эксперимент Пример 7	-	91	258
	0.25	257*	222
	5.0	189*	223

* Статистические результаты

Таблица 6

Испытываемое соединение	Внутривенно	50 мг/кг	Перорально
2	27	50	270
1	-	135	-
3	50	200 (0 %)	-
4	-	75 (0 %)*	-
5	-	140	-
6	-	150 (0 %)	-
7	40	140	300
8	-	200 (20 %)	-
9	46	195	-
10	-	160	-
11	18	175	-
12	-	ПО	-
13	16	25*	-
14	-	50 (0 %)*	-
15	30	200 (0 %)*	-

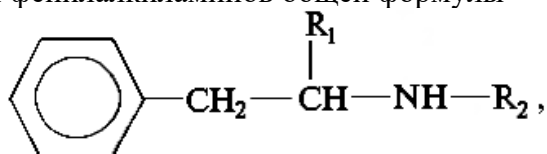
* Более концентрированный раствор приготовить невозможно.

Таблица 7

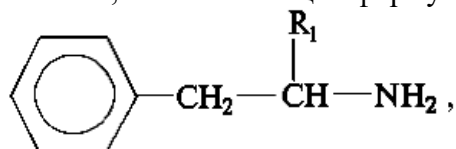
Испытываемое соединение	Ингибирующая концентрация IC ₅₀ (M)	2
1	1.22x10 ⁻⁶	0.77
2	7.47 x 10 ⁻⁶	0.78
3	3.68 x 10 ⁻⁷	0.77
4	7.47 x 10 ⁻⁶	0.80
5	4. 80x10 ⁻⁷	0.81
7	8.46 x 10 ⁻⁷	0.61
8	5.75 x 10 ⁻⁷	0.94
9	1.89x10 ⁻⁶	0.7

Формула изобретения

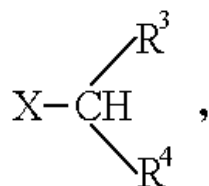
Способ получения фенилалкиламинов общей формулы



где R₁ - C₂-C₈ - алкил с прямой или разветвленной цепью, C₂-C₈ - фенилалкил, циклоалкил - C₃-C₈ - фенил; R₂ - C₁-C₈ - алкил с прямой или разветвленной цепью, C₁-C₈ - алкил, замещенный атомом галогена, гидроксильной, алкоксигруппой, содержащей от 1 до 4 углеродных атомов, алкил, содержащий 3 атома углерода и замещенный фенилом, C₃-C₈ - циклоалкил, при условии, что группы R₁ и R₂ совместно содержат, по меньшей мере, 5 углеродных атомов и в том случае, когда R₁ - этил, R₂ не изобутил или солей этих соединений, отличающийся тем, что амин общей формулы



где R₁ имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где X - галоген, остаток сложного эфира сульфоновой кислоты; R₃ - водород, C₁-C₇ - алкил с прямой или разветвленной цепью, C₁-C₇ - алкил, замещенный атомом галогена, гидроксильной, алкоксигруппой, содержащей от до 4 углеродных атомов, алкил, содержащий атома углерода, замещенный фенилом; R₄ - водород, или R₃ и R₄ - алкил, при условии, что они совместно содержат не более 7 атомов углерода, или R₃ и R₄ вместе с CH

могут образовывать циклоалкильное кольцо с 3 - 8 атомами углерода, с использованием связывающего кислоту агента - избыточного количества амина, органического или неорганического основания или щелочного ионообменника, с выделением продукта в свободном виде или в виде 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