



(19) KG (11) 67 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)
(51)⁵ C07C 211/27;
A61K 31/17

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

- (10) 1746882
(21) 4355858/SU
(22) 24.05.1988
(86) РСТ/НУ 87/00040 (25.09.1987)
(31) 4101/86
(32) 25.09.1986
(33) НУ
(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996
(71) (73) Хиноин Дъедъсер Еш Ведъесети Термекек Дъяра РТ, НУ
(72) Йожеф Кнолл, Антал Шимаи, Ева Синньеи, Ева Шомфаи, Золитан Терек, Карой Можолитш, Янош Бергманн, НУ
(56) Патент США №3117160, кл. 260-570, опубл. 1964
Патент США №3485926, кл. 424-330, опубл. 1969
Патент США №4025624, кл. A61K 31/17, опубл. 1977
(54) Способ получения фенилалкиламинов или их фармакологически приемлемых солей
(57) Изобретение касается фенилалкиламинов, в частности получения соединений общей формулы $C_6H_6 - CH_2 - CHR_1 - NHR_2$, где R_1 - н- или изо- C_2-C_8 -алкил, фенил- C_7-C_{10} -алкил, цикло- C_3-C_8 -алкил, фенил; R_2 - н- или изонизший алкил, низшие галогеналкил, гидроксиалкил, C_1-C_4 алcoxипропилфенил, C_3-C_8 -циклоалкил, причем R_1 и R_2 совместно содержат C_5-C_{13} , а когда R_1 -ЭТИЛ, то $R_2 \neq$ изобутилу, обладающих антидепрессивным действием, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных и малотоксичных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией амина ф-лы NH_2-R_2 с кетоном ф-лы $C_6H_6-CH_2-CR_1=O$ с последующим водородным восстановлением в присутствии Pd или Ni-Ренея или с использованием для гидрирования комплексного гидрида металла, дитионита натрия или амальгамы алюминия. Целевой продукт выделяют в виде основания или фармакологически приемлемой соли. Новые вещества малотоксичны и в сравнении с известными проявляют высокую активность без ингибиования мономаминооксидазы. 11 табл.

Изобретение относится к способу получения фенилалкиламинов или их фармакологически приемлемых солей - новых биологически активных соединений,

которые могут найти применение в медицине.

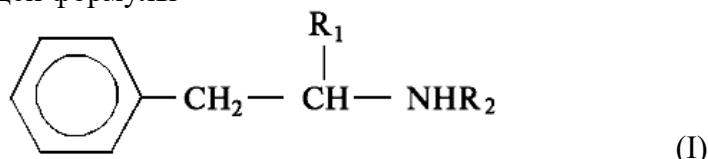
Известно, что наиболее важный зависящий от дозы эффект оказывающих непрямое действие симпатомиметических аминов, относящихся к классу фенилалкиламинов (например, эндогенных фенилэтиламина и тирамина), заключается в выделении катехоламинов (в первую очередь норадреналина) из плазматических запасов нейронов. Аналогичными свойствами обладают другие неэндогенные фенилалкиламины (например, амфетамин и метамфетамин). 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 *in vivo* условиях полностью подавляется выделением норадреналина.

Известны производные фенилалкиламинов, обладающие способностью ингибировать поглощение тирамина.

Недостатком этих соединений является отсутствие селективности и способность ингибировать моноаминооксидазы (МАО).

Цель изобретения - получение новых производных фенилалкиламинов - малотоксичных соединений, проявляющих высокое антидепрессивное действие, но при этом селективных, не проявляющих способность ингибировать МАО.

Поставленная цель достигается тем, что при способе получения фенилалкиламинов общей формулы

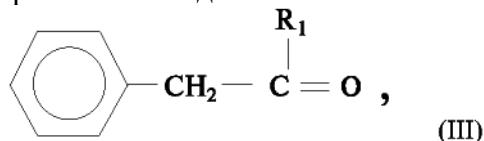


где R_1 - алкил с прямой или разветвленной цепью $\text{C}_2\text{-C}_8$, фенилалкил $\text{C}_2\text{-C}_8$, цикло-алкил $\text{C}_3\text{-C}_8$, фенил.

R_2 - низший алкил с прямой или разветвленной цепью, низший алкил, замещенный атомом галогена, гидроксилом, алкокси-группой $\text{C}_1\text{-C}_4$, алкил, содержащий 3 атома углерода и замещенный фенилом циклоалкил $\text{C}_3\text{-C}_8$, при условии, что группы R_1 и R_2 совместно содержат от 5 до 13 атомов углерода, и в том случае, когда R_1 обозначает этил, R_2 не может обозначать изобутил или фармакологически приемлемых солей этих соединений общей формулы



подвергают взаимодействию с кетоном общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, с последующим восстановлением полученного продукта путем катализитического гидрирования в присутствии палладия или никеля Ренея или с использованием комплексного гидрида металла, дитионита натрия, или амальгамы алюминия и выделением целевого продукта в виде основания или фармакологически приемлемой соли.

Пример 1. В раствор 16.2 г (0.1 моль) бензилпропилкетона в 200 мл метанола добавляют 23.6 г (0.4 моль) изопропиламина и 6 г 5 %-ного палладия на древесном угле в качестве катализатора и реакционную смесь подвергают гидрогенизации под давлением 7-10 атм. с одновременным встряхиванием. После поглощения расчетного количества водорода реакционную смесь фильтруют, фильтрат выпаривают, и остаток растворяют в этаноле, содержащем соляную кислоту. Смесь выпаривают. Полученный в остатке *N*-изопропил-1-фенил-2-пентиламингидрохлорид можно очистить перекристаллизацией. Т

пл. 136-139°C.

Пример 2. В раствор 16.2 г (0.1 моль) бензилпропилкетона в 30 мл метанола добавляют раствор 7.5 г (0.1 моль) 3-пропаноламина в 20 мл метанола. Смесь оставляют стоять, после чего в нее добавляют 1.9 г боргидрида натрия, реакционной смеси вновь дают постоять, после чего выпаривают. Полученный в остатке сырой N-(3-оксипропил)-1-фенил-2-пентиламин очищают перегонкой в вакууме. Т. кип. при остаточном давлении 0.5 мм рт.ст. 100-110°C. $n_D^{20}=1.5173$.

Раствор указанного основания в диэтиловом эфире подкисляют до величины pH, равной 2, добавлением эфирного раствора щавелевой кислоты. Выпавший в осадок оксалат отфильтровывают и сушат. Т. пл. 144-146°C (этилацетат).

Пример 3. В раствор 19.62 г (0.1 моль) дезоксибензоина в 130 мл метанола добавляют 7.8 г (0.13 моль) н-пропиламина и после выдержки в спокойном состоянии в течение нескольких часов добавляют 3.78 г (0.1 моль) боргидрида натрия. Реакционной смеси дают постоять и затем выпаривают. Остаток растворяют в воде и подвергают экстракционной обработке бензолом. Бензольный раствор подкисляют 10 %-ной соляной кислотой с одновременным перемешиванием. Выпавший в осадок кристаллический 1Ч-пропил-1,2-дифенилэтиламингидрохлорид отфильтровывают и сушат. Т. пл. 229-231°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 4. 11.0 г (0.068 моль) бензил-пропилкетона растворяют в 110 мл бензола, после чего в раствор добавляют 8.0 г (0.135 моль) н-пропиламина и 22.6 г (0.2 моль) безводного хлорида кальция. Реакционную смесь перемешивают при 40-50°C в течение 6 ч, затем ее фильтруют и выпаривают. Полученный таким образом сырой кетимин растворяют в 120 мл метанола, после чего в раствор добавляют 6.4 г (0.17 моль) боргидрида натрия. Реакционной смеси дают постоять, после чего ее выливают в 500 мл воды и пятикратно подвергают экстракционной обработке с использованием каждый раз по 100 мл бензола. Бензольный раствор сушат и выпаривают. Сырой М-пропил-1-фенил-2-пентиламин, полученный таким образом, очищают перегонкой в вакууме. Т. кип. при остаточном давлении 7 мм рт. ст. 112-120°C, $n_D^{20}=1.5030$.

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

Пример 5. 14.82 г (0.1 моль) бензилэтилкетона растворяют в 100 мл 96 %-ного этанола. К раствору добавляют 12.12 г (0.1 моль) 2-фенилэтиламина, смесь перемешивают полчаса, после чего добавляют при перемешивании 3.5 г фольги амальгамированного алюминия. Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20 ч, профильтровывают и выпаривают. Полученный, таким образом, сырой 1Ч-(2-фенилэтил)-1-фенил-2-бутиламин очищают дистилляцией в вакууме. Т. кип. 171-173°C /1 мм Hg. $n_D^{20}=1.5471$.

14.5 г указанного основания растворяют в 14.5 мл безводного этанола, и раствор подкисляют до pH 2 добавлением этанола, содержащего солянную кислоту. К очищенному раствору добавляют порциями 800 мл диэтилового эфира. Раствор охлаждают, и осажденный гидрохлорид отфильтровывают и высушивают. Т пл. 127-131 °C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 6. В раствор 21.03 г (0.1 моль) 1,3-дифенилацетона в 140 мл 96 %-ного этанола добавляют 11.8 г (0.2 моль) н-пропиламина, смесь перемешивают в течение 1 ч, после чего в нее добавляют 3.5 г амальгамированной алюминиевой фольги. Далее реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в бензоле и подкисляют при перемешивании 10 %-ной соляной кислотой. Выпавший в осадок кристаллический N-пропил-1,3-дифенил-2-пропиламингидрохлорид отфильтровывают и выпаривают. Т. пл. 174-176 oC (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 7. В раствор 29.6 г (0.2 моль) бензилэтилкетона в 200 мл 96 % -ного

этанола добавляют 34 мл (0.5 моль) пропиламина, смесь перемешивают в течение 1 ч, после чего добавляют в нее 6.75 г амальгамированной алюминиевой фольги. Реакционную смесь далее перемешивают при 55°C в течение 5 ч, после чего в нее при перемешивании добавляют 60 мл 40 %-ного раствора гидрата окиси натрия. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток растворяют в бензоле, промывают водой и подвергают экстракционной обработке 150 мл 10 %-ной соляной кислоты. Кислый раствор подщелачивают добавлением 40 %-ного раствора гидрата окиси натрия, подвергают экстракционной обработке бензолом, бензольный раствор сушат и выпаривают. Остаточный N-пропил-фенил-2-бутиламин очищают перегонкой в вакууме. Т. кип. 84-88°C при остаточном давлении 0.5 мм рт. ст.; $n_D^{20}=1.4956$.

Указанное основание растворяют в диэтиловом растворе и раствор подкисляют добавлением этанола, содержащего соляную кислоту. Выпавший в осадок кристаллический гидрохлорид отфильтровывают и сушат. Т. пл. 98-100°C (этилацетат).

Пример 8. 2.45 г (0.077 моль) сложного эфира 1-фенил-2-пентанолтозила растворяют в 4.551 г (0.077 моль) n-пропиламина. Реакция в смеси при 160-170°C протекает в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь растворяют в бензоле и промывают водой. Бензольную фазу встряхивают с 10 %-ным раствором уксусной кислоты. Уксуснокислый раствор подщелачивают раствором гидроокиси натрия и выделившееся масло встряхивают с бензолом. После высушивания, фильтрации и выпаривания получают 0.68 г N-пропил-1 -фенил-2-пентиламина.

Пример 9. Смесь 5 г N-(3-гидроксипропил)-1-фенил-2-пропиламина (полученного по примеру 2) и 20 мл концентрированной бромводородной кислоты нагревают до кипения в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривают и остаток трижды дегидратируют каждый раз по 25 мл бензола. Полученный таким образом сырой N-(3-бромпропил)-1-фенил - 2 - пропила - мингидробромид очищают рекристаллизацией из этилацетата. Т. пл. 94-96°C.

Пример 10. Восстановление бензил-пропилкетона дитионатом натрия.

16.2 г (0.1 моль) бензилпропилкетона растворяют в 200 мл диметилформамида и добавляют 11.8 г (0.2 моль) n-пропиламина. Реакционную смесь оставляют реагировать в течение 1 ч при 25°C, затем добавляют 21.17 г (0.252 моль) бикарбоната натрия. Смесь перемешивают 2 ч при 110°C. По окончании реакции смесь выливают на 1 л воды и подщелачивают 40 %-ной щелочью натрия. Выделившееся мелко экстрагируют бензолом, высушивают и концентрируют. Остаток дистиллируют и получают 12.9 г (63 %) основного дистиллята с т. кип. 112-120°C при 7 мм рт.ст. $n_D^{20}=1.5030$.

Пример 11-16. Следующие, указанные в табл. 1 соединения получают аналогично примерам 1-10.

Приготовление фармацевтических композиций, включающих в себя в качестве активнодействующего вещества соединение общей формулы (1). В качестве активнодействующего вещества используют продукт примера 4, но может быть использовано любое другое соединение общей формулы (1).

Пример 17. Готовят твердые желатиновые капсулы, содержащие композицию, состав которой приведен в табл. 2.

Капсулы готовят следующим образом (в общей сложности 1000 капсул). 30.0 г активнодействующего вещества гомогенизируют совместно с 67.0 г кукурузного крахмала. 50 г продукта Avicel и 50 г лактозы. Гомогенную порошкообразную смесь гранулируют с использованием спиртового раствора поливинилпирролидона на сите № 18, сушат и повторно гранулируют на сите №24. После повторного гранулирования добавляют тальк и приготовленными таким образом гранулами заполняют капсулы "Suap fit №1" либо вручную, либо с помощью машины. Приготовленные гранулы освобождают от пыли, полируют и упаковывают.

Пример 18. Готовят суппозитории состава, приведенного в табл. 3.

Суппозитории готовят следующим образом (в общей сложности 1000

суппозиториев). 2975 г продукта "Massa Ectarinum ®C" отвешивают в дипликатор, температуру которого поддерживают на уровне 39-40°C и плавят. В расплавленную массу для суппозиториев добавляют 25 г активнодействующего вещества и ее перемешивают до полного растворения (приблизительно в течение 5-10 мин). Из этого расплава отливают суппозитории весом по 3.0 г. После охлаждения удаляют избыток суппозиторной массы. Готовые к применению суппозитории извлекают и упаковывают. Adeps solidus hastfett DAB (фирма "Динамит Нобель").

Пример 19. Готовят драже (пилюли с покрытием) состава, приведенного в табл. 4.

Сердцевину драже готовят следующим образом. Активнодействующее вещество, кукурузный крахмал и лактозу гомогенизируют. Продукт "Luvisol" и стеарин растворяют в изопропаноле. Гомогенную порошкообразную смесь гранулируют с использованием изопропанолового раствора. Гранулы сушат и повторно гранулируют на сите № 16. Добавляют продукт "Avicel" и тальк и гомогенизируют смесь. Сердцевину драже готовят с применением выпуклой головки диаметром 10 мм. Приготовленную таким образом сердцевину можно снабдить покрытием с использованием слоя сиропа или пленки по известным методам.

Пример 20. Готовят таблетки состава, приведенного в табл. 5.

Таблетки готовят следующим образом. Активнодействующее вещество, кукурузный крахмал и лактозу просеивают и гомогенизируют, после чего смесь гранулируют с использованием примерно 5 %-ного водного раствора желатина. Гранулы сушат до остаточного влагосодержания 2 % и повторно гранулируют на сите № 18. К этим гранулам как к внешней фазе добавляют оставшуюся часть кукурузного крахмала, тальк и стеарат магния и из конечной смеси отпрессовывают таблетки с применением формы диаметром 8 мм.

Пример 21. Рецептура для инъекций: N-пропил-1-фенил-2-пенталамингидрохлорид 30 мг; хлористый натрий 8.9 мг; раствор гидроокиси аммиака концентрации 1.7 % до pH 3.0-8.0; дистиллированная вода до 1.00 мл на одну дозу инъекции.

Биологические примеры.

Определение эффекта выделения норадреналина *in vivo* на кошках.

Состояние мигательной перепонки подвергнутой анестезии кошки постоянно регистрируется с помощью ауксотонического самопишущего кимографа. Выделение норадреналина инициирует сжатие мигательной перепонки в зависимости от дозы вещества. Внутрибрюшинное введение фенилэтиламина инициирует сокращение мигательной перепонки, которое по своей природе носит временный характер. Однако амфетамин и метамфетамин вызывают такое сокращение в течение длительного периода времени. В ходе проведения указанного испытания соединения общей формулы (1) не вызывают сокращения перепонки.

Определение психостимулирующего эффекта на крысах.

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 (1) улучшают характеристики в дозировке 0.5-15 мг/кг в зависимости от конкретной дозы. Таким образом, предлагаемые 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).

Испытание с челночной камерой. В соответствии с данной методикой испытания ежедневное введение в организм дозы 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) невозможно оценить в челночной камере вследствие возникновения явления исключительно высокой общей подвижности.

Ежедневное введение в организм 0.5 мг/кг соединения по примеру 4 позволяет значительно повысить способность по сравнению с контрольным экспериментом без признаков усиления общей подвижности. Соединение по примеру 4 усиливало способность к обучению и сохранение навыков с первого дня и в течение всего периода испытания даже при введении в организм крайне высокой ежедневной дозы 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 по примеру 4 вводили в организм в дозе 15 мг/кг, полностью сохраняют способность, достигнутую по завершении однодневного периода обучения, даже спустя 6 недель после завершения курса введения лекарства. В соответствии с результатами испытаний предлагаемые соединения 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.

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

Прыжковое испытание.

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 по примеру 7). Такой рефлекс может быть полностью подавлен только большими дозами тетрабеназина (5 мг/кг), тогда как депрессивному эффекту тетрабеназина может эффективно противодействовать соединение по примеру 7 в дозе 15 мг/кг.

Испытание с челночной камерой.

В соответствии с результатами данного испытания депрессии, вызванной тетрабеназином, можно противостоять с помощью соединений общей формулы (1).

Результаты испытаний, проведенных с использованием соединения по примеру 7. приведены в табл. 6.

Аналогично результаты получают при применении соединений по примерам 4 и 13.

Таким образом, предлагаемые соединения обладают антидепрессивным действием.

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 весом по 180-200 г каждая. Перед началом испытания подожно животным вводят испытуемое соединение общей формулы (1) совместно соответственно с тетрабеназином и десметилимипрамином (ДМИ), используемым в качестве сравнительного соединения.

В соответствии с результатами данного испытания, соединения примеров 3 и 7 не повышают подвижность в дозе 10 мг/кг, тогда как соединения примеров 4, 6 и 13 в определенной степени повышают подвижность. Эффекту повышения подвижности, вызванному 1 мг/кг тетрабеназина, заметно противостоит соединение примера 7 в дозе 2.5 мг/кг и полностью противодействует соединение примера 4 в дозе 1 мг/кг. В ходе данных испытаний ДМИ проявляет скорее ингибирующий эффект, чем антагонистическое действие в отношении депрессии подвижности, вызванной тетрабеназином.

Определение влияния, оказываемого на метаболизм у крыс.

В ходе проведения данного испытания соединения общей формулы (1) ускоряют

обмен веществ в значительно меньшей степени в течение более короткого периода времени, чем амфетамин либо 1-депренил.

Определение влияния на потребление пищи у крыс.

Введение перорально или подкожно сытым животным при хорошем их кормлении соединения по примеру 7 в дозе 15 мг/кг не изменяет количества потребляемой ими пищи (амфетамин проявляет анорексический эффект уже в дозе 1 мг/кг). При аналогичной дозе оно 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 5 мг/кг соединений по примерам 4 и 13 вызывает эффект подавления чувства голода, который приблизительно идентичен эффекту, вызываемому амфетамином в дозе 0.5 мг/кг в течение первого часа.

Определение *in vivo* поглощения ^3H -норадреналина недостаточным слоем кортекса крыс.

Кортекс гомогенизируют в 0.32 М растворе сахарозы с помощью тефлонового горшочка, ядра клеток седimentируют центрифугированием при 0°C в течение 20 мин в количестве 1000 г. Для испытаний используют выделенный таким образом надосадочный слой. Процесс поглощения проводят в растворе Кребса-Хайнзелайта, насыщенном карбогеном, в конечном объеме 1 мл при концентрации ^3H -норадреналина $5 \cdot 10^{-9}$ моль. Операции прединкубирования и инкубирования проводят при 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^{-4} М раствора низоксетина при 37°C. Радиоактивность GF/B-фильтровальной бумаги определяют измерением сцинтиляции жидкости в смеси толуол-РРО-РОРО-продукт "Тритон".

Данные поглощения ^2H -норадреналина недостаточным слоем кортекса крыс (*испытания in vivo*) приведены в табл. 7.

Определение эффекта усиления допаминеринового действия на изолированных крысиных стриатумных препаратах.

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

Данные изменения концентрации допамина (ДА) и DOPAC в бане с органом в лабораторных условиях (моль · ч · $\text{г}^{-1}\text{мин}^{-1}$) приведены в табл. 8.

Данные изменения концентрации ДА и DOPAC в бане с органом в испытаниях *in vivo* (моль · ч · $\text{г}^{-1}\text{мин}^{-1}$) приведены в табл. 9.

Определение острой токсичности (на крысах). Результаты приведены в табл. 10.

Ингибиование эффекта выделения норадреналина под действием тирамина на кроликах, легочный артериальный препарат (в лабораторных условиях).

Процедура испытания включает в себя следующие стадии: построение контрольного графика для тирамина в условиях кумулятивного дозирования (дозы тирамина 1, 3, 8 и 18 мкг/мл); после промывки в течение 20 мин повторное построение графика для тирамина; уравновешивание с использованием единичной дозы испытуемого соединения общей формулы (1) в течение 30 мин; построение графика для тирамина в присутствии испытуемых соединений; после промывки в течение 20 мин повторное построение графика для тирамина.

Полученные результаты приведены в табл. 11.

Проведенные испытания показали, что предлагаемые соединения малотоксичны, обладают высокой антидепрессивной активностью, не проявляя при этом способности ингибировать моноаминооксидазу.

Таблица 1

| Пример | R ₁ | R ₂ | Т. кип., °C /давление, мм рт. ст. | n _D ²⁰ | Кислота, используемая для получения соли | Т. пл., °C | Перекриста- лизационн- ый растворите- ль |
|--------|--------------------------------|--|--|------------------------------|--|---------------|--|
| 11 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | | HCl | 145-147 | Диэтиловый эфир |
| 12 | C ₂ H ₅ | C ₆ H ₁₁ | 137-140/1 | 1.5160 | HCl | 202-203 | Ацетон- этанол |
| 13 | C ₃ H ₇ | CH ₃ | 47-50/15 | 1.4203 | HCl | 125.5 | Диэтиловый эфир |
| 14 | C ₄ H ₉ | C ₃ H ₇ | - | - | HCl | 78-80 | Этилацетат |
| 15 | C ₄ H ₉ | CH(CH ₃) | - | - | HCl | 174-176 | То же |
| 16 | C ₉ H ₁₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ C ₃ H ₇ | 118-126/0.2 | - | (COOH) ₂ | 118-120 | Изопроп- анол |

Таблица 2

| Компонент | Количество, мг/капсула |
|--|------------------------|
| N-пропил- 1 -фенил-2-пентиламингидрохлорид | 30.0 |
| Кукурузный крахмал | 67.0 |
| Продукт Avicel | 50.0 |
| Лактоза | 50.0 |
| Поливинилпирролидон | 1.0 |
| Тальк | 2.0 |

Таблица 3

| Компонент | Количество мг/суппозиторий |
|---|----------------------------|
| N-пропил- 1 -фенил-2-пентиламингидрохлорид (продукт "Massa Estarinum") | 25.0 |
| Соединение формулы (1) | 2975.0 |

Таблица 4

| Компонент | Количество, мг/сердцевина драже |
|--|---------------------------------|
| N-пропил- 1 -фенил-2-пентиламингидрохлорид | 30 |
| Кукурузный крахмал | 51 |
| Лактоза | 82 |
| Продукт "Luvisol VA 64" | 4 |
| Стеарин | 4 |
| Продукт "Avicel" | 25 |

| | |
|-------|---|
| Тальк | 4 |
|-------|---|

Таблица 5

| Компонент | Количество, мг/таблетка |
|--|-------------------------|
| N-пропил-1-фенил-2-пентиламингидрохлорид | 30 |
| Кукурузный крахмал | 29 |
| Лактоза | 24 |
| Кукурузный крахмал | 9 |
| Желатина alba | 3 |
| Тальк | 3 |
| Стеарат магния | 2 |

Таблица 6

| Обучение | Реакция на стимулянт | | | |
|-------------|----------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | F+ | f+ | f- | IR |
| 1-й день: С | 29.67 ± 6.31 | 51.67 ± 6.62 | 18.67 ± 7.96 | 9.25 ± 2.39 |
| | 9.58 ± 3.74 | 31.25 ± 9.20 | 59.17 ± 11.68 | 10.25 ± 2.45 |
| | 34.60 ± 7.00 | 49.80 ± 7.08 | 16.40 ± 10.18 | 10.50 ± 2.05 |
| 2-й день: С | 53.33 ± 9.87 | 25.25 ± 6.01 | 21.42 ± 10.84 | 11.00 ± 2.51 |
| | 8.50 ± 3.68 | 30.75 ± 9.81 | 60.75 ± 11.81 | 8.33 ± 2.34 |
| | 62.20 ± 11.39 | 21.00 ± 7.17 | 16.80 ± 11.45 | 14.70 ± 5.27 |
| 3-й день: С | 58.25 ± 10.43 | 31.17 ± 8.35 | 10.58 ± 6.46 | 13.83 ± 4.00 |
| | 11.42 ± 4.94 | 15.83 ± 6.14 | 72.75 ± 11.10 | 4.67 ± 1.23 |
| | 69.20 ± 11.65 | 9.80 ± 3.17 | 21.00 ± 12.51 | 21.30 ± 7.50 |
| 4-й день: С | 66.00 ± 8.97 | 28.83 ± 8.14 | 5.17 ± 4.09 | 13.25 ± 5.80 |
| | 9.8 ± 4.02 | 17.83 ± 6.81 | 73.08 ± 10.63 | 4.50 ± 1.31 |
| | 64.90 ± 10.92 | 17.70 ± 5.21 | 17.40 ± 11.66 | 14.30 ± 5.06 |
| 5-й день: С | 72.25 ± 7.60 | 23.33 ± 6.62 | 4.52 ± 3.60 | 12.83 ± 4.06 |
| | 17.67 ± 8.10 | 12.58 ± 4.03 | 69.75 ± 11.64 | 6.92 ± 1.90 |
| | 76.10 ± 11.29 | 8.50 ± 2.33 | 15.40 ± 10.31 | 16.80 ± 5.78 |

Примечание: С - контрольный эксперимент (физиологический раствор хлористого натрия ежедневно подкожно, N-12);

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

В - 0.5 мг/кг тетрабеназина +10 мг/кг соединения по примеру 7 подкожно ежедневно, N-12;

F+ - животные, проявляющие условный рефлекс, %; f+ - животные, реагирующие на нестандартный раздражитель, %; f животные, которые не реагируют даже на нестандартный раздражитель, %; IR - число реакций на промежуточные сигналы.

Таблица 7

| Соединение | ИК ₅₀ , М |
|-------------------------|----------------------|
| ДМИ | 5×10^{-9} |
| Соединение по примеру 4 | 5×10^{-8} |

| | |
|--------------------------|--------------------|
| Соединение по примеру 7 | 5×10^{-7} |
| Соединение по примеру 14 | 1×10^{-7} |
| 1-Депренил | 7×10^{-6} |

Таблица 8

| Соединение | Доза | ДА | DOPAC |
|--|------|------|-------|
| Контроль | - | 94 | 258 |
| N-пропил-1-фенил-1-пентиламингидрохлорид | 0.3 | 214* | 172* |
| | 1.0 | 366* | 190* |
| | 3.0 | 290* | 331* |
| | 10.0 | 477* | 537* |

* Статистические результаты

Таблица 9

| Соединение | Ежедневная доза | ДА | DOPAC |
|---|-----------------|------|-------|
| Контроль | - | 91 | 258 |
| N-пропил-1,3-дифенил-2-пропиламин-гидрохлорид | 0.25 | 257* | 222 |
| | 5.0 | 189* | 223 |

Таблица 10

| Соединение по примеру | Внутривенно | Концентрация, мг/кг | Перорально |
|-----------------------|-------------|---------------------|------------|
| 1 | - | 135 | - |
| 2 | 50 | > 200 (0 %) | - |
| 3 | - | 75 (0 %)* | - |
| 4 | 27 | 50 | 270 |
| 5 | - | 140 | - |
| 6 | - | > 150 (0%) | - |
| 7 | 40 | 140 | 300 |
| 8 | - | > 200 (0 %) | - |
| 9 | - | >200 | - |
| 10 | - | > 200 (20 %) | - |
| 11 | 46 | 195 | - |
| 12 | - | 160 | - |
| 13 | 18 | 175 | - |
| 14 | - | 110 | - |
| 15 | 16 | >25* | - |
| 16 | - | > 50 (0 %)* | - |

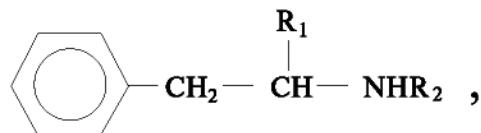
*Более концентрированный раствор приготовить невозможно.

Таблица 11

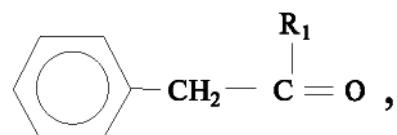
| Соединение по примеру | Ингибирующая концентрация IC ₅₀ , М | in vivo |
|-----------------------|--|---------|
| 1 | 7.47 x 10 ⁻⁶ | 0.78 |
| 2 | 3.68 x 10 ⁻⁷ | 0.77 |
| 3 | 7.47 x 10 ⁻⁶ | 0.80 |
| 4 | 1.22 x 10 ⁻⁶ | 0.77 |
| 5 | 4.80 x 10 ⁻⁷ | 0.81 |
| 7 | 8.46 x 10 ⁻⁷ | 0.61 |
| 9 | 5.75 x 10 ⁻⁷ | 0.94 |
| 10 | 1.89 x 10 ⁻⁶ | 0.7 |
| 11 | 7.99 x 10 ⁻⁷ | 0.69 |
| 12 | 1.80 x 10 ⁻⁶ | 0.69 |
| 13 | Не может быть проведена | |
| 14 | 3.46 x 10 ⁻⁶ | 0.96 |
| 15 | 5.01 x 10 ⁻⁷ | 0.80 |

Формула изобретения

Способ получения фенилалкиламинов общей формулы



где R₁ - алкил с прямой или разветвленной цепью C₂-C₈, фенилалкил C₇-C₁₀, циклоалкил C₃-C₈, фенил; R₂ - низший алкил с прямой или разветвленной цепью, низший алкил, замещенный атомом галогена, гидроксилом, алcoxигруппой C₁-C₄, алкил, содержащий 3 атома углерода и замещенный фенилом, циклоалкил C₃-C₈ при условии, что группы R₁ и R₂ совместно содержат от 5 до 13 атомов углерода, и в том случае, когда R₁ обозначает этил, R₂ не может обозначать изобутил или их фармакологически приемлемых солей, отличающихся тем, что амин общей формулы H₂N-R₂ подвергают взаимодействию с кетоном общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения с последующим восстановлением полученного продукта путем каталитического гидрирования в присутствии палладия или никеля Ренея, или с использованием комплексного гидрида металла, дитионита натрия, или амальгамы алюминия и выделением целевого продукта в виде 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