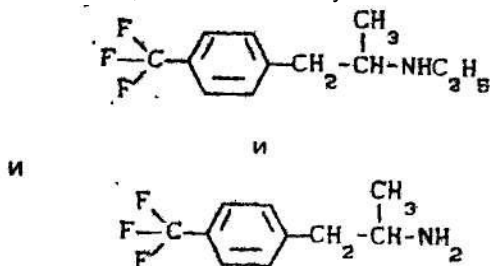


Изобретение относится к органическому синтезу и касается получения новых фенилалкиламинов, обладающих биологической активностью и используемых в качестве активно-действующего начала в фармацевтических препаратах, стимулирующих центральную нервную систему.

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

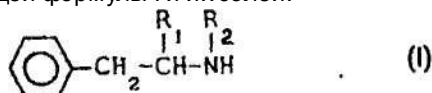
В частности, в колонках 5 и 6 указанного патента указаны соединения



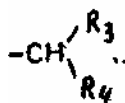
Эти соединения не входят в объем данного изобретения (соединения, где R₁ - группа CH₃, полностью исключены вообще).

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 I и их солей.

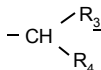


где R₁ обозначает алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащей 2-8 углеродных атомов; фенилалкил, содержащий 7-10 углеродных атомов; фенил или цикло-алкил, содержащий 3-8 углеродных атомов;



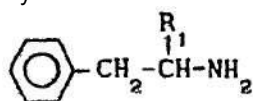
R₂ обозначает группу , где

R₃ - атом водорода или алкил C₁-C₇, который может быть замещен галогеном, гидроксилом, алкокси-группой с 1-4 атомами углерода или фенилалкилом (C₂).

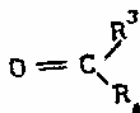


R₄ - атом водорода; или группа - может вместе образовать циклоалкильное кольцо с 3-8 атомами углерода, при условии, что группы R₁ и R₂ совместно содержат по меньшей мере 5 атомов углерода и в том случае, когда R₁ означает этил, R₂ не может означать изобутил, или фармакологически приемлемых солей этих соединений.

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



с соединением общей формулы III



где R₁, R₃ и R₄ 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 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, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты и тому подобного). Соединения общей формулы I можно выделить из кислых аддуктов по обычным методам. Соединения общей формулы II и их биологически приемлемые кислые аддукты могут быть использованы в качестве активно действующих 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 тому подобного). Указанные фармацевтические композиции могут быть включать в себя обычные носители, добавки, смазывающие вещества, наполнители, вспомогательные агенты и тому подобное.

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 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 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 психоэнергетических агентов соединения общей формулы I не обладают действием ингибирующим моноамино-оксидазу (MAO). Если рассматривать механизм их действия и химическое строение, они значительно отличаются от известных трициклических антидепрессантов.

Основываясь на вышеизложенном, 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 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 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 формулы I можно также использовать для лечения детей в соответствующем образом пересчитанной дозировке.

I. Примеры на получение.

Пример 1. 16,3 г (0,1 моля) 1-фенил-2-пентил-амина растворяют в 100 мл метанола и добавляют смесь 5,8 г (0,1 моля) пропионового альдегида и 20 мл метанола при 10°C. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, затем добавляют 8 г (0,21 моля) бор-гидрида 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 гидроксида натрия. Отделяющееся масло экстрагируют бензолом и органический слой сушат 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 сушат 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 vivo* на кошках (*in vivo*).

Состояние мигательной перепонки, подвернутой анестезии кошки, постоянно регистрируется с помощью аукофонического самопишущего милографа. Выделение норадреналина инициирует сжатия 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 вышеуказанного испытания соединения общей формулы I

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 наибольшие 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 серотонергетической 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 желаний 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 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 зоне испытаний по обучению крыс.

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

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 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: B. 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 I. 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 I 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: B. Issekutz, B. Issekutz, Jr., Naumyn. Schledero 2Arch Pharmac 306, 1942 г.

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 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 3Н-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 ³Н-норадреналина 5,10⁻⁸ 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 10⁻⁴ М раствора низоксина 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 допаминеринного действия на изолированных крысиных стриатумных препаратах.

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

В ходе проведения экс ви во 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

Пример	R ₁	R ₂	Т.кип., °С/мм рт. ст.
3	н.С ₃ H ₇	изо-С ₃ H ₇	—
4	н.С ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ OH	100-110/0,5
5	С ₆ H ₅ -	н.С ₃ H ₇	—
6	С ₂ H ₅ -	С ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	171/173/1
7	С ₆ H ₅ -CH ₂ -	н.С ₃ H ₇	—
8	С ₂ H ₅	н.С ₃ H ₇	84-88/0,5
9	н.С ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CHBr-	—
10	С ₂ H ₅	С ₆ H ₁₁	137-140/1
11	С ₄ H ₉	С ₃ H ₇	—
12	С ₄ H ₉	CH(CH ₃)CH ₂ С ₆ H ₉	—
13	С ₆ H ₁₃	С ₃ H ₇	118-126/0,2

Продолжение табл. 1

Пример	nd ²⁰	Кислота для получения соли	Т.пл., °С	Растворитель перекристаллизации
3	—	HCl	136-139	Этанол-диэтил. эфир
4	1,5173	(COOH) ₂	144-146	Этилацетат
5	—	HCl	229-231	Этанол-диэтил. эфир
6	1,5471	HCl	121-131	Этанол-диэтил. эфир
7	—	HCl	174-176	Этанол-диэтил. эфир
8	1,4958	HCl	98-100	Этилацетат
9	—	HCl	94-96	Этилацетат
10	1,5160	HCl	202-203	Ацетон-этанол
11	—	HCl	78-80	Этилацетат
12	—	HCl	174-178	Этилацетат
13	—	(COOH) ₂	118-120	Изопропанол

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

Таблица 2

Обучение	F+	f+	f-	IR
	Реакция на стимулянт			
1-й день	C 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	±2m,45
	V 34,60	49,80	16,40	10,50
	±7,00	±7,08	±10,18	±2,05

Обучение	F+	f+	f-	IR
	Реакция на стимулянт			
2-й день	C 53,33	25,25	21,42	11,00
	±9,87	±6,01	±10,84	±2,51
	T 8,50	30,75	60,75	8,33
	±3,68	±9,81	±11,81	±2,34
	V 62,60	21,00	16,80	14,70
3-й день	±11,39	±7,17	±11,45	±5,27
	C 58,25	31,17	10,58	13,83
	±10,43	±8,35	±6,46	±4,00
	T 11,42	15,83	72,75	4,67
	±4,94	±6,14	±11,10	±1,23
4-й день	V 69,20	9,80	21,00	21,30
	±11,65	±3,17	±12,51	±7,50
	C 66,00	28,83	5,17	13,25
	±8,97	±8,14	±4,09	±5,80
	T 9,8	17,83	73,08	4,50
5-й день	±4,02	±6,81	±10,63	±1,31
	V 64,90	17,70	17,40	14,30
	±10,92	±5,21	±11,66	±5,06
	C 72,25	23,33	4,52	12,83
	±7,60	±6,62	±3,60	±4,06
	T 17,67	12,58	69,75	6,92
	±8,10	±4,03	±11,64	±1,90
	V 76,10	8,50	15,40	16,80
	±11,29	±2,33	±10,31	±5,78

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

T – 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

IR = число реакций на промежуточные сигналы

Таблица 3

Соединение по примеру	ИК ₅₀ (M)
ДМИ	10^{-9} – 5×10^{-9}
1	5×10^{-8}
8	5×10^{-7}
11	1×10^{-7}
1-Депренил	7×10^{-6}

Таблица 4

Изменение концентрации дофамина (DA) и DOPAC в бане с органом, в лабораторных условиях (мол.ч.г⁻¹ мин⁻¹)

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⁻¹ мин⁻¹)

Испытываемое соединение	Ежедневная доза	DA	DOPAC
Контрольный экс- перимент	—	91	258
Пример 8	0,25	257*	222
	5,0	189*	223

* Статистические результаты.

Таблица 6

Испытываемое соединение по при- меру	Внутривенно	LD ₅₀ , мг/кг S. с.	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	45	195	—
10	18	175	—
11	16	>25 *	—
12	—	> 50(0 %)*	—

* Более концентрированный раствор приготовить невозможно.