

Изобретение относится к способу получения фенилалкиламинов или их фармакологически приемлемых солей - новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в медицине.

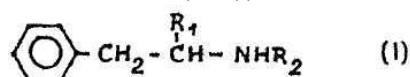
Известно, что наиболее важный зависящий от дозы эффект оказывающих непрямоое действие симпатомиметических аминов, относящихся к классу фенилалкиламинов (например, эндогенных фенилэтиламина и тирамина), заключается в выделении катехоламинов (в первую очередь норадреналина) из плазматических запасов нейронов. 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 нейтронное 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 моноаминоксидазы (MAO).

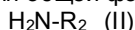
Цель изобретения - получение новых производных фенилалкиламинов - малотоксичных соединений, проявляющих высокое антидепрессивное действие, но при этом селективных, не проявляющих способность ингибировать MAO.

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

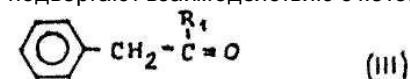


где R₁ - алкил с прямой или разветвленной цепью C₂-C₈, фенилалкил C₇-C₁₀, циклоалкил C₃-C₈, фенил;

R₂ - низший алкил с прямой или разветвленной цепью, низший алкил, замещенный атомом галогена, гидроксидом, алкоксигруппой 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 фармакологически приемлемых солей этих соединений амин общей формулы



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 гибрида металла, дитионита натрия или амальгамы алюминия и выделением целевого продукта в виде основания или фармакологически приемлемой соли.

Пример 1. В раствор 16,2г (0,1 моль) бензилпропилкетона в 200мл метанола добавляют 23,6г (0,4 моль) изопропиламина ибг 5%-ного палладия на древесном угле в качестве катализатора и реакционную смесь подвергают гидрогенизации под давлением 7-10атм 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 16,2г (0,1 моль) бензилпропилкетона в 30мл метанола добавляют раствор 7,5г (0,1 моль) 3-пропано-ламина в 20мл метанола. Смесь оставляют стоять, после чего в нее добавляют 1,9г 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 0,5мм 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 19,62г (0,1 моль) дезоксибензоина в 130мл метанола добавляют 7,8г (0,13 моль) н-пропиламина и после выдержки в спокойном состоянии в течение нескольких часов добавляют 3,78г (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 N-пропил-1,2-дифенилэтиламингидрохлорид отфильтровывают и сушат. Т.пл. 229-231°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 4. 11,0г (0,068 моль) бензилпропилкетона растворяют в 110мл бензола, после чего в раствор добавляют 8,0г (0,135 моль) н-пропиламина и 226г (0,2 моль) безводного хлорида кальция. Реакционную смесь перемешивают при 40-50°C в течение 6ч., затем ее фильтруют и выпаривают. Полученный таким образом сырой кетимин растворяют в 120мл метанола, после чего в раствор добавляют 6,4г (0,17 моль) боргидрида натрия. Реакционной смеси дают постоять, после чего ее выливают в 500мл воды и пятикратно подвергают экстракционной обработке с использованием каждый раз по 100мл бензола. Бензольный раствор сушат и выпаривают. Сырой N-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 соляную кислоту. Выпавший в осадок гидрохлорид очищают и сушат. Т.пл. 122-124°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 5. 14,82г (0,1 моль) бензилэтилкетона растворяют в 100мл 96%-ного этанола. К раствору добавляют 12,12г (0,1 моль) 2-фенилэтиламина, смесь перемешивают полчаса, после чего добавляют при перемешивании 3,5г фольги амальгамированного алюминия. Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20ч. профильтровывают и выпаривают. Полученный таким образом сырой N-(2-фенилэтил)-1-фенил-2-бутиламин

очищают дистилляцией в вакууме. Т.кип. 171-173°C/1 мм Hg $n_D^{20}=1,5471$.

14,5г указанного основания растворяют в 143мл безводного этанола и раствор подкисляют до pH 2 добавлением этанола, содержащего соляную кислоту. К очищенному раствору добавляют порциями 800мл диэтилового эфира. Раствор охлаждают и осажженный гидрохлорид отфильтровывают и высушивают. Т. пл. 127-131°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 6. В раствор 21,03г (0,1 моль) 1,3-дифенилацетона в 140мл 96%-ного этанола добавляют 11,8г (0,2 моль) н-пропиламина, смесь перемешивают в течение 1ч., после чего в нее добавляют 3,5г амальгамированной алюминиевой фольги. Далее реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20ч., 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°C (смесь этанола с диэтиловым эфиром).

Пример 7. В раствор 29,6г (0,2 моль) бензилэтилкетона в 200мл 96%-ного этанола добавляют 34мл (0,5 моль) пропиламина, смесь перемешивают в течение 1ч., после чего добавляют в нее 6,75г амальгамированной алюминиевой фольги. Реакционную смесь далее перемешивают при 55°C в течение 5ч., после чего в нее при перемешивании добавляют 60мл 40%-ного раствора гидрата окиси натрия. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток растворяют в бензоле, промывают водой и подвергают экстракционной обработке 150мл 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-1-фенил-2-бутиламин очищают перегонкой в вакууме. Т.кип. 84-88°C при остаточном давлении 0,5мм 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. 2,45г (0,077 моль) сложного эфира 1-фенил-2-пентанолтозила растворяют в 4,551г (0,077 моль) н-пропиламина. Реакция в смеси при 160-170°C протекает в течение 7ч. 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 0,68г N-пропил-1-фенил-2-пентиламина.

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

Пример 10. Восстановление бензилпропилкетона дитионатом натрия.

16,2г (0,1 метилбензилпропилкетона растворяют в 200 мл диметилформамида и добавляют 11,8г (0,2 моль) н-пропиламина. Реакционную смесь оставляют реагировать в течение 1ч. при 25°C, затем добавляют 21,17г (0,252 моль) бикарбоната натрия. Смесь перемешивают 2ч. при 110°C. По окончании реакции смесь выливают на 1л воды и подщелачивают 40%-ной щелочью натрия. Выделившееся мелко экстрагируют бензолом, высушивают и концентрируют. Остаток дистиллируют и получают 12,9г (63%) основного дистиллята с т.кип. 112 -120°C при 7мм рт.ст., $n_D^{20}=1,5030$.

Примеры 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 (I). В качестве активнодействующего вещества используют продукт примера 4. но может быть использовано любое другое соединение общей формулы (I).

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

Капсулы готовят следующим образом (в общей сложности 1000 капсул) 30,0г активнодействующего вещества гомогенизируют совместно с 67,0г кукурузного крахмала, 50г продукта Avicel и 50г 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 "Suarfit №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 суппозиторий). 2975г продукта "Massa Ectarinum RC" отвешивают в дупликатор, температуру которого поддерживают на уровне 39-40°C и плавят. В расплавленную массу для суппозиторий добавляют 25г активнодействующего вещества и ее перемешивают до полного растворения (приблизительно в течение 5-10мин). Из этого расплава отливают суппозитории весом по 3,0г. После охлаждения удаляют избыток суппозиторной массы. Готовые к применению суппозитории извлекают и упаковывают. Adeps solidus hasfett DAB (фирма "Динамит Нобель").

Пример 19. Готовят драже (пильюли с покрытием) составе, приведенного в табл. 4.

Сердцевину драже готовят следующим образом. Активнодействующее вещество, кукурузный крахмал и лактозу гомогенизируют. Продукт "Luviscol" и стеарин растворяют в изопропанол. 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 10мм. 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 желатин. 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 8мм.

Пример 21. Рецепт для инъекций: N-пропил-1-фенил-2-пенталамингидрохлорид 30мг; хлористый натрий 8,9мг; раствор гидроксида аммиака концентрации 1,7% до pH 3,0-8,0; дистиллированная вода до 1,00мл на одну дозу инъекции.

Биологические примеры.

Определение эффекта выделения норадреналина *in vivo* на кошках.

Состояние мигательной перепонки подвергнутой анестезии кошки постоянно регистрируется с помощью аускультационного самопишущего кимографа. Выделение норадреналина инициирует сжатия мигательной перепонки в зависимости от дозы вещества. Внутривенное 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 (I) не вызывают сокращения перепонки.

Определение психостимулирующего эффекта на крысах.

Модифицированное прыжковое испытание.

В ходе проведения данного испытания небольшие дозы амфетамина (до 1-2мг/кг) улучшают, тогда как повышенные дозы амфетамина (более 3мг/кг) ухудшают способность к обучению и запоминанию в зависимости от конкретной дозы.

Соединения общей формулы (I) улучшают характеристики в дозировке 0,5,15мг/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 10мг/кг, рассматриваются как очень большие).

Испытание с челночной камерой.

В соответствии с данной методикой испытания ежедневное введение в организм дозы 1мг/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 (5-10мг/кг) невозможно оценить в челночной камере вследствие возникновения явления исключительно высокой общей подвижности.

Ежедневное введение в организм 0,5мг/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 15мг/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 15мг/кг, полностью сохраняют способность, достигнутую по завершении однонедельного 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 (I) даже в больших дозах (например, в дозе 15мг/кг соединения по примеру 7). Такой рефлекс может быть полностью подавлен только большими дозами тетрабеназина (5мг/кг), тогда как депрессивному эффекту тетрабеназина может эффективно противодействовать соединение по примеру 7 в дозе 15мг/кг.

Испытание с челночной камерой.

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

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 30мин. Данное испытание проводят с группой животных, которая включает в себя 112 крыс породы CFY обоих полов весом по 180-200г каждая. Перед началом испытания подкожно животным вводят испытуемое соединение общей формулы (I) совместно соотвественно с тетрабеназином и десметилиминпрамином (ДМИ), используемым в качестве сравнительного соединения.

В соответствии с результатами данного испытания, соединения примеров 3 и 7 не повышают подвижность в дозе 10мг/кг, тогда как соединения примеров 4, 6 и 13 в определенной степени повышают подвижность. Эффекту повышения подвижности, вызванному 1мг/кг тетрабеназина, заметно противостоит соединение примера 7 в дозе 2,5мг/кг и полностью противодействует соединению примера 4 в дозе 1мг/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 (I) 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 15мг/кг не изменяет количества потребляемой ими пищи (амфетамин проявляет аноректический эффект уже в дозе 1мг/кг). При аналогичной дозе оно не оказывает влияния на количество потребляемой пищи крысами, которым не давали есть в течение 96ч., у которых чувство голода, полностью подавляется амфетамином в

течение 3-4ч. при дозе 2-5мг/кг.

Доза 5мг/кг соединений по примерам 4 и 13 вызывает эффект подавления чувства голода, который приблизительно идентичен эффекту, вызываемому амфетамином в дозе 0,5мг/кг в течение первого часа.

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

Кортекс гомогенизируют в 0,32М растворе сахарозы с помощью тефлонового горшочка, ядра клеток седиментируют центрифугированием при 0°C в течение 20мин. в количестве 1000г. Для испытаний используют выделенный таким образом надосадочный слой. Процесс поглощения проводят в растворе Кребса-Хейнзелейта, насыщенном карбогеном в конечном объеме 1мл при концентрации ^3H -норадреналина 5·10⁻¹⁰ моль. Операции прединкубирования и инкубирования проводят при 37°C в течение 5мин. каждую. Реакцию прекращают добавлением 4мл охлажденного льдом раствора Кребса и ткань отделяют GF/B-фильтрованием. Относительное поглощение определяют с использованием 10⁻⁴М раствора низоксетина при 37°C. Радиоактивность GF/B-фильтровальной бумаги определяют измерением сцинтилляции жидкости в смеси толуол - PPO-POPOP-продукт "Тритон".

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

Определение эффекта усиления допаминергического действия на изолированных крысиных стриатумных препаратах.

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

Данные изменения концентрации допамина (ДА) и DOPAC в бане с органом в лабораторных условиях (моль·ч⁻¹·мин⁻¹) приведены в табл. 8.

Данные изменения концентрации ДА и DOPAC в бане с органом в испытаниях *In vivo* (моль·ч⁻¹·мин⁻¹) приведены в табл.9.

Определение острой токсичности (на крысах). Результаты приведены в табл. 10. Ингибирование 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 18мкг/мл): после промывки в течение 20мин. повторное построение графика для тирамина: уравнивание с использованием единичной дозы испытуемого соединения общей формулы (I) в течение 30мин: построение графика для тирамина в присутствии испытуемых соединений: после промывки в течение 20мин. повторное построение графика для тирамина.

Полученные результаты приведены в табл.11.

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

Таблица 1

При- мер	R ₁	R ₂	Т.кип., °С/давле- ние, мм рт.ст.	n _D ²⁰	Кислота, используе- мая для получения соли	Т.пл., °С	Перекри- сталлиза- ционный раствори- тель
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			HCl	145-147	Диэтило- вый 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	Диэтило- вый эфир
14	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	-	-	HCl	78-80	Этилацетат
15	C ₄ H ₉	CH(CH ₃) CH ₂ C ₆ H ₅	-	-	HCl	174-176	То же
16	C ₆ H ₁₃	C ₃ H ₇	118-126/0,2	-	(COOH) ₂	118-120	Изопропа- нол

Таблица 2

Компонент	Количество, мг/капсула
N-пропил-1-фенил-2-пентила- мингидрохлорид	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-пентила- мингидрохлорид (продукт "Massa Estarinum")	25,0
Соединение формулы (I)	2975,0

Таблица 4

Компонент	Количество, мг/сердцевина драже
N-пропил-1-фенил-2-пентила- мингидрохлорид	30
Кукурузный крахмал	51
Лактоза	82
Продукт "Luviseol VA64"	4
Стеарин	4
Продукт "Avicel"	25
Тальк	4

Таблица 5

Компонент	Количество, мг/таблетка
N-пропил-1-фенил-2-пентила-мингидрохлорид	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
Т	9,58±3,74	31,25±9,20	59,17±11,68	10,25±2,45
V	34,60±7,0	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
Т	8,50±3,68	30,75±9,81	60,75±11,81	8,33±2,34
V	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
Т	11,42±4,94	15,83±6,14	72,75±11,10	4,67±1,23
V	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
Т	9,8±4,02	17,83±6,81	73,08±10,63	4,50±1,31
V	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
Т	17,67±8,10	12,58±4,03	69,75±11,64	6,92±1,90
V	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;

V - 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	ДОРАС
Контроль	—	91	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	Доза	ДА	ДОРАС
Контроль	—	91	258
N-пропил-1,3-дифенил-2-пропиламингидрохлорид	0,25	257*	222
	5,0	189*	223

* Статистические результаты.

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	$7,47 \times 10^{-6}$	0,78
2	$3,68 \times 10^{-7}$	0,77
3	$7,47 \times 10^{-6}$	0,80
4	$1,22 \times 10^{-6}$	0,77
5	$4,80 \times 10^{-7}$	0,81
7	$8,46 \times 10^{-7}$	0,61
9	$5,75 \times 10^{-7}$	0,94
10	$1,89 \times 10^{-6}$	0,7
11	$7,99 \times 10^{-7}$	0,69
12	$1,80 \times 10^{-6}$	0,69
13	Не может быть проведена	
14	$3,46 \times 10^{-6}$	0,96
15	$5,01 \times 10^{-7}$	0,80