

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247087
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 10 84
(21) [PV 7789-84]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 08 84
[84 12963] Francie

(40) Zveřejněno 13 03 86

(45) Vydáno 15 08 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 103/44

(72)
Autor vynálezu LAFON LOUIS, PAŘÍŽ (Francie)

(73)
Majitel patentu LABORATOIRE L. LAFON, MAISONS ALFORT (Francie)

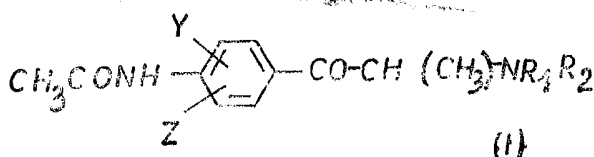
(54) Způsob výroby nových derivátů 1-(acetylamino)-2-aminopropanonu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-(acetylamino)-2-aminopropanolu. Tyto nové deriváty je možno užít jako léčiva, zejména jako antidepresiva k ovlivnění ústřední nervové soustavy.

Jsou známy některé deriváty 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonu, které je možno užít k léčebným účelům. Tyto látky ovlivňují nervový systém, zejména jako léčiva proti depresi. Kromě antidepresivních vlastností je však možno pozorovat ještě také účinky povzbudivé a v některých případech až excitační účinek na centrální nervový systém. Mimoto některé tyto deriváty mají také imunologické účinky a/nebo účinky na srdeční a cévní systém, které je rovněž možno využít.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonu obecného vzorce I



2

kde

R₁ znamená alkyl s 1 až 4 atomech uhlíku nebo cyklopropyl,

R₂ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R₁ a R₂ tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, dusíkatý heterocyklický kruh, a to pyrrolidinový, morfolinový, thiomorfolinový, piperidinový, 4-methylpiperazinový, skupina CH₃CONH— se nachází v poloze 3 nebo 4 a

Y a Z, stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo atom chloru, jakož i adičních solí těchto sloučenin.

Z alkylových zbytků o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu substituentů R₁ a R₂ je možno uvést zejména: CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂ a CH₂CH₂CH₂CH₃.

Acetylaminoskupina X = CH₃CONH se může nacházet v poloze meta a para. Výhodnými skupinami ve významu Ar jsou zejména 4-acetylaminofenyllová skupina, 4-acetylamino-3-chlorfenyllová skupina, 4-acetylamino-3,5-dichlorfenyllová skupina, 3-acetylaminofenyllová skupina a 3-acetylamino-4-chlorfenyllová skupina.

Adičními solemi se rozumí adiční sůl kyseliny, získaná s volnou zásadou, přičemž použít je možno kyselinu anorganickou nebo organickou a amonnou sůl na druhé straně. Z kyselin, vhodných k tvorbě solí, je možno uvést zejména: kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, octovou, mravenčí, propionovou, šťavelovou, fumarovou, maleinovou, jantarovou, benzoovou, skořicovou, mandlovou, citronovou, jablečnou, vinnou, asparagovou, glutamovou, methansulfonovou, p-toluensulfonovou. Ze sloučenin, které je možno získat ve formě amonných solí je možno uvést zejména ICH_3 a ClCH_3 . Obecně je možno říci, že výhodnější jsou adiční soli sloučenin podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu tedy spočívá v tom, že se uvede do reakce halogenovaný derivát obecného vzorce III (v němž Hal znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo atom bromu, zejména atom chloru, při jehož použití je možno dosáhnout nejlepších výtěžků) s aminem obecného vzorce IV (v němž R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam).

S výhodou se užívá více než 1 mol sloučeniny obecného vzorce IV a 1 mol sloučeniny obecného vzorce III, protože amin vzorce IV je současně reakční složkou a rozpouštědlem nebo pomocným rozpouštědlem pro reakční směs. Reakce 1-(acetylaminofenyl)-2-halogenpropanonu vzorce III a aminem vzorce IV se s výhodou provádí alespoň 1/2 hodiny při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Nové deriváty 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonu je možno užít k léčebným úče-

lům. Jde především o látky, které mají vliv na nervovou soustavu a je proto možné je užít jako antidepresiva. Mají také stimulační nebo excitační složku v neuropsychofarmakologickém smyslu. Některé z těchto derivátů mají také imunologické vlastnosti, jde zejména o sloučeniny z příkladů 12 (CRL 41 242), 14 (CRL 41 247), 15 (CRL 41 254) a 17 (CRL 41 262), které mají příznivé imunologické účinky a je možno je užít k léčbě nemocných, jejichž imunologické reakce jsou nedostatečné, nejzajímavějšími sloučeninami v tomto smyslu jsou sloučeniny, vyrobené způsobem podle příkladu 12 (CRL 41 242) a 17 (CRL 41 262).

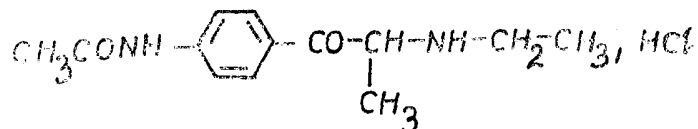
Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou látku alespoň jeden derivát 1-(acetylaminofenyl)-2-aminopropanonu nebo jeho netoxickou adiční sůl spolu s běžnými, z fyziologického hlediska přijatelnými pomocnými látkami a nosiči.

V těchto farmakologických prostředcích jsou nové sloučeniny přítomny v účinných dávkách.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které na jedné straně osvětlí způsob výroby účinných látek a na druhé straně uvádějí výsledky farmakologických zkoušek.

Příprava 1

Způsob výroby hydrochloridu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-ethylaminopropanonu



(Příklad 7, č. kódu: CRL 41 224)

a) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanon

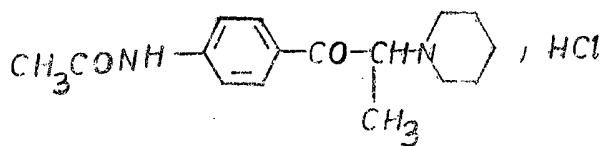
V průběhu 40 minut se vlije 92 g (0,72 molu) 2-chlorpropionylchloridu vzorce $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CHCl}-\text{CH}_3$ do suspenze, tvořené 54 g (0,40 moly) acetanilidu, 160 g (1,20 moly) aluminiumchloridu a 400 ml sirouhlíku. Směs se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se reakční směs vlije na směs vody a ledu, okyselenou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, výsledná směs se míchá přes noc při teplotě 15 až 25 °C. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a pak se čistí překrystallováním z benzenu, čímž se ve výtěžku 86,5 % získá 78 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu o teplotě tání 120 °C (Koflerův blok).

b) CRL 41 224

Na teplotu 60 až 70 °C se hodinu zahřívá roztok 25 g (0,11 molu) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu ve 164 ml (1,10 molu) ethylaminu ve vodném roztoku o koncentraci 330 g/litr. Přebytek ethylaminu se odpaří za sníženého tlaku, odparek se extrahuje ethylacetátem několikrát po sobě, frakce se odpaří, ethylacetátová fáze se vysuší ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se sraženina, která se čistí tak, že se za tepla promývá bezvodým ethanolom, čímž se ve výtěžku 44,7 % ve stadiu b a v celkovém výtěžku 38,7 % získá celkem 13,3 g výsledné látky CRL 41 224 o teplotě tání 230 °C za rozkladu (Koflerův blok).

Příprava 3

Způsob výroby hydrochloridu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-piperidinopropanonu



(Příklad 11, č. kódu: CRL 41 240)

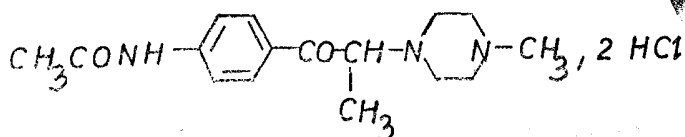
Při teplotě 15 až 25 °C se hodinu míchá a pak ještě 1/2 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem roztok 18 g (0,0798 molu) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu, 78,8 ml (0,7980 molu) piperidinu a 50 mililitrů vody. Směs se odpaří za sníženého tlaku za sucha, odparek se smísí s ethyl-

acetátem a ethylacetátová fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 25 g hnědo-oranžového oleje. Tento olej se v ethylacetátovém prostředí smísí s ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové.

Po čištění krystalizací a průchodem aktivním uhlím (CXA) v bezvodém ethanolu se tímto způsobem získá 19,8 g výsledné sloučeniny CRL 41 240. Výtěžek je 79,9 %. Teplota tání 240 °C za rozkladu (Koflerův blok).

Příprava IV

Způsob výroby dihydrochloridu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-(4-methylpiperazin)propanon



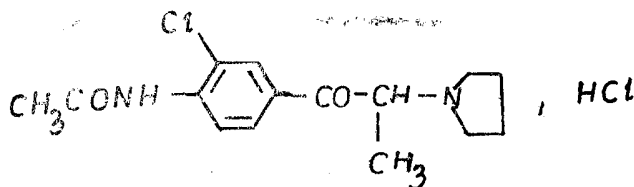
(Příklad 12, č. kódu: CRL 41 242)

Při teplotě místnosti se míchá hodinu a pak ještě půl hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem směs 185 g (0,082 molu) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu a 91 ml (0,820 molu) 4-methylpiperazinu v 60 ml vody. Reakční směs se smíchá se 100 mililitry vody a filtrací se oddělí 11,6 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-(4-methylpiperazin)propanonu o teplotě tání 90 °C (Koflerův blok).

Takto získaná volná látka se rozpustí v bezvodém ethanolu, roztok se nechá projít aktivním uhlím (CXA) a pak se přidá ethanolový roztok kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se oddělí filtrací, čímž se ve výtěžku 47,5 % získá 14,1 g výsledné látky CRL 41 242 o teplotě tání 230 °C za rozkladu (Koflerův blok).

Příprava 5

Způsob výroby hydrochloridu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-pyrrolidinpropanonu



(Příklad 6, č. kódu: CRL 41 219)

a) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanon

Do suspenze se uvede 45 g (0,199 molu) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu ve

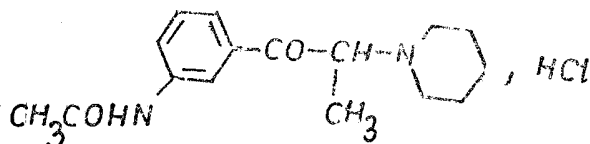
400 ml chloroformu. Pak se nechá projít probubláváním 0,2 mol chloru. Získá se žlutý roztok, který se odpaří do sucha. Překrystalováním odparku z toluenu se ve výtěžku 50 % získá 26 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu o teplotě tání 118 °C (Koflerův blok).

b) CRL 41 219

Rozpustí se 26 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu ve směsi 100 ml pyrrolidinu a 20 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem na 2 hodiny a pak se přebytečný pyrrolidin odpaří ve vakuu. Olejovitý odparek se smísí s ethanolem a sráží plynným chlorovodíkem. Tímto způsobem se ve výtěžku 24 % získá celkem 8 g výsledného produktu CRL 41 219 o teplotě tání 260 °C (Koflerův blok).

Příprava 6

Způsob výroby hydrochloridu 1-(3-acetylaminofenyl)-2-piperidinpropanonu



(Příklad 17; č. kódu: CRL 41 262)

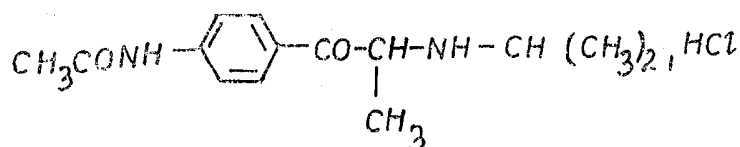
a) 1-(3-acetylaminofenyl)-2-brompropan

Do roztoku 37 g (0,19 molu) 1-(3-acetylaminofenyl)propanonu ve směsi 300 ml tetrahydrofuranu a 300 ml diethyletheru se za přítomnosti stop chloridu hlinitého vlije

při teplotě místnosti v průběhu 2,5 hodin celkem 30,4 g (0,19 molu) bromu. Reakční prostředí se pak zbaví při teplotě 40 °C proudem dusíku a pak se reakční prostředí odpaří do sucha za sníženého tlaku. Takto získaný odparek se čistí krystalizací z ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 51,6 % získá 26,5 g 1-(3-acetylaminofenyl)-2-brompropanonu o teplotě tání 133 °C (Koflerův blok).

b) CRL 41 262

Při teplotě místnosti se hodinu míchá směs 18,5 g (0,0685 molu) 1-(3-acetylaminofenyl)-2-brompropanonu, 68 ml (0,685 molu) piperidinu a 45 ml vody. Reakční



(Příklad 1, č. kódu: CRL 41 152)

a) 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanon

27 g acetanilidu se přidá do směsi 67 g chloridu hlinitého a 76,8 g 2-chlorpropionylchloridu vzorce $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CHCl}-\text{CH}_3$ při teplotě 35 až 45 °C. Směs se míchá až do úplného rozpuštění acetanilidu. Takto získaná reakční směs se vlije do ledové drti. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací, promývá se vodou až do pH 7 a pak se suší, čímž se ve výtěžku 86 % získá 39 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu o teplotě tání 124 °C (Koflerův blok).

b) CRL 41 152

39 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu, získaného v předchozím stupni, se rozpustí ve 200 ml isopropylaminu. Výsledné reakční prostředí se zahřívá 6 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se ve vakuu odpaří přebytečný isopropylamin. Takto získaný odparek, který má formu viskózního oleje, se smísí s 200 ml bezvodého ethanolu a hydrochlorid se vysráží proudem plynného chlorovodíku. Po překrystalování z ethanolu se tímto způsobem ve výtěžku 70 % získá 40 g výsledného produktu CRL 41 152 ve formě bílého prášku, velmi dobře rozpustného ve vodě. Teplota tání je 240 °C.

Příprava 8

Způsob výroby hydrochloridu 1-(4-acetyl-amino-3-chlorfenyl)-2-isopropylaminopropanonu

prostředí se odpaří do sucha za sníženého tlaku, odparek se smísí s ethylacetátem a nerozpustný podíl se oddělí filtrací. Filtrát se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a pak se smísí s ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vznikne sraženina, která se čistí překrystalováním ze směsi ethanolu a methanolu v objemovém poměru 3 : 5, čímž se ve výtěžku 70,7 % získá 15 g výsledného produktu CRL 41 262. Teplota tání je 245 °C za rozkladu (Koflerův blok).

Příprava 7

Způsob výroby hydrochloridu 1-(4-acetylaminofenyl)-2-isopropylaminopropanonu

(Příklad 3, č. kódu CRL 41 192)

a) 1-(4-acetyl-amino-3-chlorfenyl)-2-chlorpropanonu

45 g 1-(4-acetylaminofenyl)-2-chlorpropanonu se uvede v suspenzi ve 400 ml chloroformu. Probubláváním se do roztoku přivede 0,2 molu plynného chloru. Výsledný žlutý roztok se odpaří do sucha. Překrystalováním odparku z toluenu se tímto způsobem ve výtěžku 50 % získá 26 g 1-(4-acetyl-amino-3-chlorfenyl)-2-chlorpropanonu.

Teplota tání je 118 °C (Koflerův blok).

b) CRL 41 192

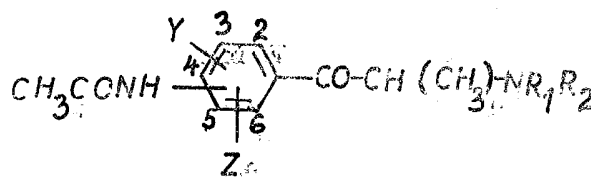
Rozpustí se 26 gramů 1-(4-acetyl-amino-3-chlorfenyl)-2-chlorpropanonu, získaného v předchozím stupni ve 150 ml isopropylaminu. Směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se přebytečný isopropylamin odpaří za sníženého tlaku. Odparek, který má olejovitou formu, se smísí s ethanolem, načež se hydrochlorid vysráží proudem plynného chlorovodíku.

Tímto způsobem se ve výtěžku 15 % získá 9,6 g výsledného produktu CRL 41 192 o teplotě tání 260 °C.

Dále budou uvedeny výsledky zkoušek, které byly provedeny při použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu.

V následující tabulce jsou uvedeny některé látky, vyrobené způsobem podle vynálezu. Teploty tání, uvedené v této tabulce byly získány na Koflerově bloku.

Tabulka I



Produkt	Číslo kódu	Y	Z	NR ₁ R ₂	Teplota tání (°C)
příklad 1(a)	CRL 41 152	H	H	NHCH(CH ₃) ₂	240
příklad 2(a)	CRL 41 177	H	H	NHC(CH ₃) ₃	{b}
příklad 3(a)	CRL 41 192	3-Cl	H	NHCH(CH ₃) ₂	260
příklad 4(a)	CRL 41 212	H	H	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	230(c)
příklad 5(a)	CRL 41 217	H	H	NHCH ₃	{d}
příklad 6(a)	CRL 41 219	3-Cl	H	pyrrolidinový	260
příklad 7(a)	CRL 41 224	H	H	NHCH ₂ CH ₃	230(c)
příklad 8(a)	CRL 41 232	H	H	N(CH ₃) ₂	252(c)
příklad 9(a)	CRL 41 236	H	H	morfolin	255(c)
příklad 10(a)	CRL 41 240	H	H	piperidin	240(c)
příklad 11(e)	CRL 41 242	H	H		230(c)
příklad 12(a)	CRL 41 245	H	H		200(c)
příklad 13(a)	CRL 41 247	N	N		200 až 210(c)
příklad 14(a)	CRL 41 254	H	H	NHCH(CH ₃) ₂	250(c)
příklad 15(a)	CRL 41 259	H	H	N(CH ₃) ₂	250(c)
příklad 16(a)	CRL 41 262	H	H		245(c)
příklad 17(a)	CRL 41 267	H	H		220(c)
příklad 18(a)	CRL 41 269	H	H		250
příklad 19(a)	CRL 41 277	H	H	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	{220(c)}

Poznámka:

(a): hydrochlorid

(b): teplota tání vyšší než 260 °C

(c): za rozkladu

(d): teplota tání vyšší než 250 °C

A. Pokusy, prováděné se sloučeninou CRL 41 224 (produkt z příkladu 8)

V neuropsychofarmakologických zkouškách byla sloučenina CRL 41 224 podávána v roztoku v destilované vodě o pH 6 intraperitoneálně v objemu 20 ml/kg myším samcům a v dávce 5 ml/kg krysím samcům.

I. Toxicita

U myších samců kmene laboratorních myší je DL-O (maximální dávka, která navede k uhynutí) při intraperitoneálním podání vyšší než 256 mg/kg a nižší než 512 mg/kg.

II. Celkové chování a reaktivita

Skupiny po 3 pokusných zvířatech byly pozorovány před podáním účinné látky a po podání, a to 0,25, 0,50, 1, 2, 3 a 24 hodin po podání CRL 41 224. Bylo možno pozorovat následující změny:

1. U myši

v dávce 2 až 8 mg/kg

Celkové chování, reaktivita, změny průměru zornice a rektální teploty jsou v podstatě srovnatelné se stejnými hodnotami u kontrolních zvířat, jimiž byla stejným způsobem podána pouze destilovaná voda.

v dávce 32 mg/kg

- excitace, trvající 3 hodiny,
- stereotypie, trvající 2 až 3 hodiny,
- zvýšení reaktivity na dotek a svalového tonu na 2 až 3 hodiny,

v dávce 128 mg/kg

- excitace, trvající 3 hodiny,
- stereotypie, trvající 2 až 3 hodiny,
- zvýšení reaktivity na dotek a svalového tonu na 24 hodin,
- zvýšení tělesné teploty o $+0,9^{\circ}\text{C}$ na 2 až 3 hodiny,
- mírná mydriasa, trvající 3 hodiny.

2. U krysy

v dávce 1 mg/kg

- krátká mydriasa se projeví $\frac{1}{2}$ hodiny po podání sloučeniny CRL 41 224,

v dávce 4 mg/kg

- mydriasa trvající 2 hodiny,

v dávce 16 mg/kg

- stereotypie, trvající 3 hodiny,
- mydriasa, trvající 3 hodiny,

v dávce 64 mg/kg

- excitace, trvající 1 hodinu,
- stereotypie, trvající 3 hodiny,
- zjevení srsti, trvající 1 hodinu,
- zvýšení reaktivity na dotek a svalového tonu trvající 3 hodiny,
- hypertermie $+1,5^{\circ}\text{C}$, trvající 3 hodiny a
- mydriasa, trvající 3 hodiny.

III. Interakce s apomorfinem

1. U myši

Skupiny po 6 myších obdržely sloučeninu CRL 41 224 $\frac{1}{2}$ hodiny před podkožní injekcí 1 nebo 16 mg/kg apomorfinu. Bylo možno pozorovat, že v dávce 8 mg/kg, 32 mg/kg a 128 mg/kg může sloučenina CRL 41 224 zabránit snížení teploty, které je vyvoláno apomorfinem bez modifikace celkového chování, pokud jde o vertikální polohu zvířete a bez stereotypie.

2. U krysy

Sloučenina CRL 41 224 byla podána skupinám po 6 krysách $\frac{1}{2}$ hodiny před podkožní injekcí 0,5 mg/kg apomorfinem. Je možno pozorovat již v dávce 16 mg/kg, avšak zejména v dávce 64 mg/kg, že sloučenina CRL 41 224 způsobuje zvýšení stereotypie, vyvolané působením apomorfinu.

IV. Interakce s amfetaminem

Amfetamin v dávce 2 mg/kg byl podán intraperitoneálně skupinám po 6 krysách 30 minut po podání sloučeniny CRL 41 224. Bylo možno pozorovat, že v dávce 16 mg/kg,

avšak zejména v dávce 64 mg/kg způsobuje sloučenina CRL 41 224 potencializaci stereotypie, způsobené amfetaminem.

V. Interakce s reserpinem

4 hodiny po intraperitoneální injekci 2,5 miligramu/kg reserpinu byla skupinám po 6 myších podána sloučenina CRL 41 224.

Bylo možno pozorovat, že v dávce 2 mg na kilogram sloučenina CRL 41 224 zabrání snížení teploty, vyvolanému reserpinem. Tento antagonismus je zvláště vyjádřen v dávkách 32 mg/kg a 128 mg/kg, při této dávce sloučenina CRL 41 224 také snižuje intenzitu v poklesu víček, vyvolaného reserpinem.

VI. Interakce s oxotremorinem

Sloučenina CRL 41 224 byla podána skupinám po 6 myších $\frac{1}{2}$ hodiny před intraperitoneální injekcí 0,5 mg/kg oxotremorinu.

1. Vliv na teplotu

Je možno konstatovat, že v dávce 2 mg/kg, 8 mg/kg ale zejména v dávkách 32 mg/kg a 128 mg/kg blokuje sloučenina CRL 41 224 snížení teploty, vyvolané oxotremorinem.

2. Vliv na třes

Je možno pozorovat, že v dávkách 8 mg na kilogram, 32 mg/kg, ale zejména v dávce 128 mg/kg snižuje sloučenina CRL 41 224 intenzitu třesu, vyvolaného oxotremorinem.

3. Vliv na periferní cholinergní příznaky

Je možno pozorovat, že sloučenina CRL 41 224 prakticky nemění známky periferní cholinergní stimulace, vyvolané oxotremorinem.

VII. Působení při testu se 4 destičkami, při testu na trakci a na elektrické rány

Pokusy byly prováděny na skupinách po 10 myších 30 minut po podání sloučeniny CRL 41 224.

Je možno pozorovat, že v dávce CRL 41 224 (128 mg/kg) dochází ke zvýšení pasáží u testu se 4 destičkami, nedochází k větší motorické neschopnosti ani ke zhoršení křečí, ani nejsou nijak modifikovány letální výsledky elektrošoku.

VIII. Působení na spontánní hybnost

Půl hodiny po podání sloučeniny CRL 41 224 skupině 6 myší při použití 12 kontrolních myší se myši umístí do zařízení, které zachycuje jejich spontánní hybnost a tato hybnost se 30 minut zaznamenává.

Je možno pozorovat, že v dávce 8 mg/kg

a zejména v dávkách 32 mg/kg a 128 mg/kg zvyšuje sloučenina CRL 41 224 spontánní motorickou aktivitu u pokusných myší.

IX. Působení na agresivitu mezi skupinami

Skupiny 3 myší byly ponechány 3 týdny v oddělené polovině klece, která byla přepažena neprůhlednou přepážkou, načež jim byla podána sloučenina CRL 41 224. Po další půlhodině byla přepážka odstraněna a byl zaznamenán počet útoků v průběhu následujících 10 minut. Tento test byl prováděn jednak s běžnými typy myší a jednak s typem NMRI (Iffa Credo).

Je možno pozorovat, že v dávce 128 mg/kg snižuje sloučenina č. CRL 41 224 počet vzájemných útoků.

X. Působení proti některým dalším vlivům, které mění chování zvířat

1. Snížená hybnost, způsobená pobytem v omezeném prostoru

Po 18 hodinách pobytu v zařízení, v němž se měří spontánní hybnost, se 6 pokusným myším podá sloučenina CRL 41 224. Současně se užije 12 kontrolních myší. Po půlhodině se pozoruje 30 minut motilita pokusných i kontrolních myší.

Je možno pozorovat, že v dávkách 32 mg na kilogram a 128 mg/kg snižuje sloučenina CRL 41 224 poněkud motorickou aktivitu u myší, umístěné v omezeném prostoru.

2. Snížení motility při hypoxii

Půl hodiny před podáním sloučeniny CRL 41 224 byly myší (10 myší na 1 dávku, 20 kontrolních myší) umístěny v nádobě se sníženým tlakem (deprese 600 torr, tj. přibližně 8×10^4 Pa na 90 sek., pak zotavení 45 sek.), načež se uloží do přístroje pro měření pohybové aktivity a pohybová aktivita se měří 10 minut.

Bylo možno pozorovat, že v dávkách 8 mg na kilogram, 32 mg/kg a zejména 128 mg/kg působí sloučenina CRL 41 224 zlepšení motorické aktivity u myší, jejichž aktivita byla snížena pobytem v nádobě se sníženým tlakem.

3. Asfyktická anoxie

Skupiny 10 myší obdržely sloučeninu 41 224 půl hodiny před intraperitoneálním podáním 32 mg/kg triodethylátu galaminu.

Bylo možno pozorovat, že sloučenina CRL 41 224 nemodifikuje dobu, po níž se objeví křeče ani uhynutí, které se dostavuje v průběhu asfyktické anoxie, způsobené tímto kurarovým účinkem.

XI. Interakce s barbitalem

Půl hodiny po podání sloučeniny CRL

41 224 se skupinám po 10 myších podá v intraperitoneální injekci barbital v dávce 220 mg/kg.

Je možno pozorovat, že od dávky 2 mg/kg snižuje sloučenina CRL 41 224 trvání spavosti po barbiturátu, k úplnému antagonismu dochází v dávce 32 mg/kg.

XII. Vliv na „zoufalé chování“

Půl hodiny před podáním sloučeniny CRL 41 224 se umístí skupiny po 6 myších do kádinky, která je naplněna vodou do výšky 6 cm. Je možno pozorovat úplnou nehybnost mezi druhou a 6 minutou po ponoření.

V dávce 8 mg/kg však zejména v dávce 32 mg/kg a 128 mg/kg snižuje sloučenina CRL 41 224 dobu nehybnosti myší, která je ponořena do vody.

XIII. Závěry

Z celé řady neuropsychofarmakologických zkoušek, provedených se sloučeninou CRL 41 224 je možno uzavřít, že tato látka má účinky:

— antidepresivní:

Antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfínem, reserpinem nebo oxotremorinem a snížené trvání imobility při „zoufalém chování“,

— stimulační:

excitace u myší, přítomnost stereotypního chování u myší a u krys, potencializace indukované stereotypie u apomorfínu a amfetaminu, zvýšení motorické aktivity, zlepšení návratu motorické aktivity u myší, jejichž mobilita byla snížena krátkým pobytem v nádobě se sníženým tlakem a návrat motorické aktivity u myší, které si na pobyt v nádobě již zvykly a

— stimulační účinek typu α -adrenergního periferního účinku:

mydriasa a antagonismus ptosy po reserpinu, zjevení srsti.

Je tedy zřejmé, že uvedená látka je antidepresivním léčivem. Antidepresivní účinky jsou spojeny s malými stimulačními účinky.

B. Pokusy se sloučeninou CRL 41 219 (produkt z příkladu 6)

Neuropsychofarmakologické zkoušky se sloučeninou CRL 41 219 byly prováděny stejně jako u sloučeniny CRL 41 224. Výsledky jsou dále uvedeny.

U myších samců při intraperitoneálním podání je DL_{50} (smrtelná dávka pro 50 %

zkoumaných zvířat) řádu 128 mg/kg DL₅₀ řádu 200 mg/kg.

Sloučenina CRL 41 219 má následující účinky:

stimulační účinky u myši:

- excitace s hyperreaktivitou,
 - hyperaktivita a zvýšení motorické spontánní aktivity, návrat motorické aktivity po pobytu v nádobě, zlepšení návratu motorické aktivity po hypoxii a zlepšení výsledků u testu se 4 destičkami,
 - zpoždění stereotypie,
 - antagonismus spavosti po barbiturátech,
- stimulační účinky u krysy:

- excitace s hyperreaktivitou,
- přítomnost stereotypních pohybů a potencializace stereotypie po apomorfínu a po amfetamínu,

antidepresivní účinky:

- antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfínem, reserpinem a oxotremorínem,
- snížení imobility při zoufalém chování,

stimulace typu α -adrenergní periferní stimulace:

- antagonismus poklesu víček po reserpinu,
- rozšíření zornice,
- antagonismus třesu, vyvolaného oxotremorínem.

Mimoto sloučenina CRL 41 219 patrně zlepšuje nebo potencializuje účinek prostředků, které způsobují křeče (zhoršení letálního účinku elektrošoku, zkrácení doby, po níž se objevují křeče a uhybnutí v důsledku udušení).

Výsledek těchto pokusů ukazuje, že látka má vlastnosti antidepresivní, stimulační a excitační.

C. Pokusy se sloučeninou CRL 41 220 (sloučenina z příkladu 7)

Neuropsychofarmakologické zkoušky se sloučeninou CRL 41 220 byly prováděny způsobem, který byl svrchu uveden pro sloučeninu CRL 41 224.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání myším samcům má toxicita uvedená látka následující hodnoty:

DL₀ : vyšší než 128 mg/kg,
DL₅₀: řádu 250 mg/kg,
DL₅₀: řádu 500 mg/kg.

II. Vliv na centrální nervový systém

Sloučenina CRL 41 220 má antidepresivní a stimulační účinky.

III. Vliv na srdeční a cévní systém

4 psům o průměrné hmotnosti 13,8 kg se v nembutalové narkóze podá dvanáctníkovou sondou sloučenina CRL 41 220 postupně v dávkách 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg a 10 mg/kg. Přitom se měří tepenný tlak, srdeční frekvence, příkon ve stehenní tepně a v a. vertebralis a také teplota v konečniku a/nebo na kůži a rovněž se pozoruje zbarvení kůže a žluči, která se odebírá z hlavního žlučového potrubí po podvázání vývodu ze žlučníku. Tímto způsobem je možno prokázat, že sloučenina CRL 41 220 má při podání do dvanáctníku následující účinky:

- zvyšuje množství krve v a. vertebralis za jednotku času v dávce 0,5 mg/kg, ve stehenní tepně v dávce 1 mg/kg a zvyšuje srdeční frekvenci v dávce 2,5 mg/kg,
- má hypotonický účinek v dávce 10 mg na kilogram,
- vyvolává stimulaci dýchacího ústrojí u všech čtyřech psů,
- zvyšuje teplotu v konečniku i kožní teplotu.

Isoprenalinové účinky, které byly zkoumány po podání kumulované dávky 19,1 mg na kilogram sloučeniny CRL 41 220 do dvanáctníku nejsou modifikovány, pokud jde o srdeční frekvenci a jsou nepatrně modifikovány v případě diastolického tepenného tlaku: v případě 10 mg/kg isoprenalinu je diastolický tlak 112 torr ($1,49 \times 10^4$ Pa) a 47 torr ($6,26 \times 10^3$ Pa), u kontrolních zvířat je možno pozorovat přechod na 158 torr ($2,1 \times 10^4$ Pa), srdeční frekvence se změní za 221/min. na 275, místo ze 175 na 280/min. u kontrolních zvířat (pokusní psi byli užiti rovněž jako vlastní kontroly).

Zvýšený krevní tlak vyvolaný noradrenalinem se snižuje: při podání 2 mg/kg noradrenalinu se mění systolický arteriální tlak z 202 torr ($2,69 \times 10^4$ Pa) na 272 torr ($3,62 \times 10^4$ Pa) po dvanáctníkovém podání sloučeniny CRL 41 220, u kontrolních zvířat se tlak mění ze 199 torr ($2,65 \times 10^4$ Pa) na 323 torr ($4,3 \times 10^4$ Pa).

Je tedy zřejmé, že sloučenina CRL 41 220 má hypotensivní účinky, které se projevují snížením diastolického tlaku. Protože injekce 1 mg/kg proprenolu na konci pokusu potlačí všechny účinky sloučeniny CRL 41 220, je možno předpokládat, že tato látka působí na srdeční a cévní systém jako stimulační látka pro β -adrenergní receptory.

IV. Imunologické vlastnosti

Test na buňkách, na nichž se vytvářejí laky způsobem podle publikace A. J. Cun-

ningham a další „Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody forming cells“, *Immunology* 14, str. 599 až 601 (1968) a měření hypersensibility (zpožděné) u červených krvinek ovce způsobem podle publikace T. E. Miller a další „Immunopotential with BCG II modulation of the response to sheep blood cells“, *Journal of the National Cancer Institute* 51, č. 5, str. 1669 až 1676 (1973) dovoluje prokázat schopnost sloučeniny CRL 41 220 stimulovat imunologický systém.

V. Doplňkové pokusy

Sloučenina č. CRL 41 220 byla účinná také v pokusech na Lewisův karcinom u myší, byly prováděny následující zkoušky:

a) použita byla:

zvířata kmene C57BL6 (samice),

b) infekční buňky:

10⁵ buněk bylo vstříknuto zvířatům podkožně,

c) bylo prováděno sledování růstu nádoru jeho měřením 2× týdně,

d) plicní metastázy byly vyhodnoceny po fixaci plic mrtvých zvířat v Bouinově kapalině.

Za svrchu uvedených podmínek byla sloučenina CRL 41 220 sama o sobě neúčinná, kdežto cyklofosfamid (srovnávací látka) snížila v dávce 100 mg/kg počet plicních metastáz a poněkud zpomalila vývoj nádorů, aniž by zlepšila přežití pokusných zvířat. V dávce 150 mg/kg bylo možno prokázat další zlepšení (přežila dvě zvířata z šesti).

Za týchž podmínek byla užita sloučenina CRL 41 220 a současně 150 mg/kg cyklofosfamid. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

kombinace cyklofosfamid	CRL 41 220	výsledky
150 mg/kg	100 mg/kg	zvýšení toxicity vzhledem k použití samotného cyklofosfamidů
150 mg/kg	5 mg/kg	malý rozdíl vzhledem k použití samotného cyklofosfamidů
150 mg/kg	2 mg/kg	prokazatelně ochranný účinek proti Lewisovu nádoru, všechna pokusná zvířata ještě žila několik týdnů po začátku pokusu

VI. Klinické pokusy

U lidí při perorálním podání bylo dosaženo v dávkách 250 až 500 mg ve formě kapslí nebo tablet sloučeniny CRL 41 220 dobrých výsledků při léčbě nemocných s oběhovými potížemi a také u nemocných, jejichž imunologická reakce je nedostatečná, například u opakujícího se oparu, u zánetu rheumatoidního typu a u těžkých forem aknerosacea.

D. Pokusy se sloučeninou CRL 41 232 (produkt z příkladu 9)

Neuropsychofarmakologické zkoušky se sloučeninou CRL 41 232 byly prováděny stejným způsobem jako svrchu uvedené zkoušky se sloučeninou CRL 41 224.

I. Toxicita

U myších samců při intraperitoneálním podání je toxicita sloučeniny CRL 41 232 následující:

DL₀ je vyšší než 128 mg/kg a
DL₅₀ je řádu 250 mg/kg.

II. Působení na centrální nervový systém

Je možno prokázat, že sloučenina CRL 41 232 má následující účinky:

— antidepresivní účinky:

antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfinem, reserpinem nebo oxotremorinem a snížené trvání imobility při „zoufalém“ chování,

— stimulační účinky:

excitace u myší, přítomnost stereotypních pohybů u myší i u krys, zvýšení stereotypie, vyvolané apomorfinem a amfetaminem, zvýšení motorické aktivity, zlepšení návratu motorické aktivity u myší, u nichž byla motilita snížena po krátkém pohybu v nádobě se sníženým

tlakem, návrat motorické aktivity u myší, které si zvykly na pobyt v nádobě a

— α -adrenergní periferní stimulace:

mydriasa, exophthalmus, antagonismus poklesu víčka po podání reserpinu.

Z výsledků je zřejmé, že celkový souhrn účinků sloučeniny CRL 41 232 tuto sloučeninu předurčuje jako stimulační látku a jako antidepresivní látku s účinkem na centrální nervový systém.

E. Pokusy se sloučeninou CRL 41 236
(produkt z příkladu 10)

Neuropsychofarmakologické zkoušky se sloučeninou CRL 41 236 byly prováděny obdobným způsobem jako pokusy s použitím sloučeniny CRL 41 224.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání myším samcům je možno pozorovat následující příznaky toxicity sloučeniny č. CRL 41 236:

DL₀ je vyšší než 256 mg/kg a
DL₃₀ je řádu 500 mg/kg.

II. Působení na centrální nervový systém

Sloučenina CRL 41 236 má následující účinky na ústřední nervovou soustavu:

— antidepresivní účinky:

antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfínem, reserpinem a oxotremorinem a snížení imobility při „zoufalém“ chování,

— stimulační účinky:

excitace s hyperreaktivitou bez přítomnosti stereotypních pohybů, hyperaktivita, tj. zvýšení spontánní motility, zvýšení motorické aktivity po pobytu v nádobě, zlepšení návratu motorické aktivity po období hypoxie, mírné zvýšení pasáže při testu se čtyřmi destičkami, potencializace stereotypie, vyvolané apomorfínem a amfetaminem a antagonismus spavosti po podání barbiturátů,

— α -adrenergní periferní stimulace:

antagonismus poklesu víčka po reserpinu a mydriasa.

Mimoto, patrně zhoršuje sloučenina CRL 41 236 letální účinky elektrošoku.

V důsledku toho je možno pokládat sloučeninu CRL 41 236 za antidepresivní látku, která má také stimulační účinky a protihypnotické účinky.

F. Pokusy se sloučeninou CRL 41 240
(produkt z příkladu 11)

Pokusy se sloučeninou CRL 41 224 byly prováděny obdobným způsobem jako svrchu uvedené pokusy s ostatními látkami.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání u myších samců je pro sloučeninu CRL 41 240 hodnota DL₀ vyšší než 256 mg/kg.

II. Působení na centrální nervový systém

Sloučenina CRL 41 240 má na ústřední nervovou soustavu následující účinky:

— antidepresivní účinky:

antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfínem, reserpinem a oxotremorinem a snížené trvání imobility při „zoufalém“ chování, toto snížení je patrně ve vztahu ke stimulační složce,

— stimulační účinky a účinky proti spavosti:

excitace u myši a krysy s přítomností stereotypních pohybů a se současnou potencializací stereotypie, vyvolané apomorfínem a amfetaminem, zvýšení motorické aktivity u myši, jejichž motilita byla snížena krátkým pobytem v nádobě se sníženým tlakem, návrat aktivity u myši, které si zvykly na povrch v nádobě a slabý antagonismus spavosti po podání barbiturátů,

— α -adrenergní periferní stimulace:

mydriasa, exophthalmus a antagonismus poklesu víčka po podání reserpinu a

— protikřečové účinky:

ve vyšší dávce protikřečové účinky při elektrošoku a oddálení křečí při dušení.

Sloučeninu CRL 41 240 je tedy možno použít jako antidepresivní látku a ke stimulaci centrálního nervového systému.

G. Pokusy se sloučeninou CRL 41 242
(produkt z příkladu 12)

Neuropsychofarmakologické zkoušky se sloučeninou 41 242 byly prováděny způsobem, který byl svrchu uveden pro sloučeninu CRL 41 224, s tím rozdílem, že pH roztoku sloučeniny CRL 41 242 ve vodě, použitého k intraperitoneálnímu podání se měnila s koncentrací sloučeniny tak, jak je uvedeno v následující tabulce III:

Tabulka III

Změny pH vodného roztoku jako funkce koncentrace sloučeniny CRL 41 242

koncentrace sloučeniny CRL 41 242	pH
50,0 g/l	
13,0 g/l	2,5
2,0 g/l	3,0
0,8 g/l	3,5
0,4 g/l	4,0
0,2 g/l	4,5
≤ 0,05 g/l	5,0

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání u myších samců je pro sloučeninu CRL 41 242 hodnota DL_{50} vyšší než 256 mg/kg a DL_{100} pro tuto látku je přibližně řádu 500 mg/kg.

II. Působení na centrální nervový systém

Ve vyšších dávkách má sloučenina CRL 41 242 na ústřední nervovou soustavu následující typy účinku:

sedativní účinky:

- sedativní účinek u myši i u krysy se snížením reaktivity a hypothermie u myši,
- snížení spontánní motility a počtu pasáží při testu se 4 destičkami u myši,
- snížení agresivity mezi jednotlivými skupinami myši,
- zvýšené trvání spavosti u myši po podání barbiturátů,
- prodloužení doby do objevení křečí a do následného uhynutí při dušení a

antidepresivní účinky:

- mírný antagonismus hypothermie, vyvolané oxotremorinem a
- slabé snížení imobility u myši umístěných v nádobě s vodou.

Sloučenina CRL 41 242 má mimoto v nízkých dávkách stimulační účinky, které jsou však velmi slabé.

III. Imunologické vlastnosti

Sloučenina CRL 41 242 je zvláště zajímavá jako látka, stimulující imunologický aparát.

H. Pokusy prováděné se sloučeninou CRL 41 245 (produkt z příkladu 13)

Neuropsychofarmakologické účinky sloučeniny CRL 41 245 byly sledovány obdobným způsobem jako účinky sloučeniny CRL 41 224.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání u myších samců má sloučenina CRL 41 245 hodnotu DL_{50} vyšší než 256 mg/kg a DL_{100} nižší nebo rovnou hodnotě řádu 512 mg/kg.

II. Působení na ústřední nervovou soustavu

Sloučenina CRL 41 245 má na centrální nervový systém následující typy účinku:

antidepresivní účinky:

- antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfinem, reserpinem a oxopremorinem,
- snížené trvání imobility u myši, uložených do nádoby s vodou, tento účinek je patrně důsledkem stimulační složky,

stimulační účinky a účinky proti spavosti:

- excitace s hyperreaktivitou u myši a u krysy,
- zvýšení spontánní motorické aktivity u myši a návrat motorické aktivity u myši, které si zvykly na pobyt v nádobě, mimoto také zlepšení návratu motorické aktivity u myši, které byly vystaveny dušení,
- zvýšení pasáží u myši při testu se 4 destičkami,
- snížení doby spavosti po podání barbiturátů,
- přítomnost stereotypních pohybů u myši a u krysy a potencionálizace stereotypie, vyvolané apomorfinem a amfetaminem u krysy a

 α -adrenergní periferní stimulace:

- zjevení srsti u myši i u krysy,
- rozšíření zornice u krysy,
- snížení poklesu víček po reserpinu u myši.

Mimoto má sloučenina CRL 41 245 ještě následující účinky:

- ve vyšší dávce úplné potlačení křečí při elektrošoku,
- ve vyšší dávce snížení intenzity třesu po podání oxotremorinu a
- snížení agresivity mezi skupinami.

Sloučenina CRL 41 245 je tedy antidepresivní látkou se silnou stimulační složkou.

I. Pokusy, prováděné se sloučeninou CRL 41 254 (produkt z příkladu 15)

Neuropsychofarmakologické pokusy se sloučeninou CRL 41 254 byly prováděny obdobným způsobem jako pokusy se sloučeninou CRL 41 224.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání u myších samců má sloučenina CRL 41 254 hodnotu DL_{50} vyšší než 256 mg/kg a hodnotu DL_{100} nižší nebo rovnou hodnotě 512 mg/kg.

II. Působení na ústřední nervovou soustavu

Ve vyšších dávkách má sloučenina CRL 41 254 mírné antidepresivní účinky, jak je možno prokázat antagonismem hypothermie, vyvolané apomorfínem a oxotremorínem, avšak hypothermie po reserpinu zůstává, dále má sloučenina slabé stimulační účinky, a to snížené trvání spavosti po barbiturátech na jedné straně a návrat motorické aktivity u myši po pobytu v nádobě na druhé straně.

III. Imunologické vlastnosti

V dávce 1 mg/kg má sloučenina CRL 41 254 statisticky významnou imunostimulační účinnost při testu na buňkách s tvorbou plaků po imunizaci červenými krvinkami ovce (Test „PFC IgM“), test byl popsán v publikaci podle A. J. Cunningham a další, *Immunology* 14, str. 599 až 601 (1968), v dávkách 10 až 100 mg/kg při perorálním podání má sloučenina statisticky významný imunostimulační účinek, jak je možno měřit zpožděnou hypersensibilitou při použití červených krvinek ovce podle publikace T. E. Miller a další, *Journal of the National Cancer Institute*, 51 (č. 5), str. 1669 až 1676 (1973).

J. Pokusy se sloučeninou CRL 41 262 (produkt z příkladu 14)

Neuropsychofarmakologické účinky sloučeniny CRL 41 247 byly sledovány způsobem, popsaným svrchu pro sloučeninu CRL 41 224, sloučenina CRL 41 247 však byla sledována v roztoku v destilované vodě o pH 4,5 až 5,5.

I. Toxicita

Při intraperitoneálním podání u myších samců má sloučenina CRL 41 247 hodnotu DL_{50} vyšší než 512 mg/kg a hodnotu DL_{100} přibližně řádu 1 000 mg/kg.

II. Působení na ústřední nervovou soustavu

Sloučenina CRL 41 247 má pouze ve vysokých dávkách mírné antidepresivní účinky, které jsou zřejmé z mírného antagonismu hypothermie po apomorfínu a oxotremorínu, avšak nikoliv po reserpinu a snížením doby imobility po pobytu v nádobě s vodou, sloučenina má také stimulační účinky, které jsou zřejmé ze zvýšení motorické aktivity myši po pobytu v nádobě a po dušení.

Mimoto má sloučenina CRL 41 247 ve vysokých dávkách sama hypothermické účinn-

ky, a to $-3,3^{\circ}\text{C}$ po 30 minutách po intraperitoneálním podání dávky 256 mg/kg této látky, mimoto působí snížení křečí po elektrošoku a potencializaci stereotypie po podání amfetaminu.

III. Imunologické vlastnosti

Sloučenina CRL 41 247 stimuluje aktivitu buněk při pokusech, prováděných podle svrchu uvedené publikace T. E. Miller a dalších.

L. Pokusy, prováděné se sloučeninami z příkladů 1 až 5

Intraperitoneálně byly podány sloučeniny

CRL 41 152 (příklad 1),
CRL 177 (příklad 2),
CRL 41 192 (příklad 3),
CRL 41 212 (příklad 4) a
CRL 41 217 (příklad 5),

vyrobené způsobem podle vynálezu. Všechny tyto látky mají následující účinky:

i) stimulační účinky, které je možno prokázat:

- excitací s hyperreaktivitou u myši,
- zvýšením spontánní pohyblivosti u myši,
- návratem motorické aktivity u myši, která si zvykla na pobyt v nádobě,
- zlepšením návratu motorické aktivity u myši po dušení,
- stereotypními pohyby u krysy,
- antagonismem spavosti po barbiturátech a
- potencializací stereotypie, vyvolané podáním apomorfínu nebo amfetaminu;

ii) antideresivní účinky, a to

- antagonismus hypothermie, vyvolané apomorfínem, oxotremorínem nebo reserpinem a
- snížení imobility při „zoufalém“ chování;

iii) účinky, které je možno připsat adrenergní periferní stimulaci:

- rozšíření zornice,
- antagonismus poklesu víčka po reserpinu,
- antagonismus třesu po oxotremorínu.

Příznaky iii), jakož i další příznaky α -adrenergní stimulace, například slinění a vystoupení očních bulbů nejsou přítomny.

Všechny svrchu uvedené sloučeniny se odlišují od látek typu amfetaminu tím, že stereotypní pohyby, které vyvolávají u krysy, není možno potlačit předběžnou injekcí α -methyltyrosinu (což je látka, která bloku-

je produkci katecholaminu a brání tedy objevení stereotypie po amfetaminu).

Mimoto sloučeniny CRL 41 152, CRL 41 177, CRL 41 212 a CRL 41 217 na rozdíl od sloučeniny CRL 41 192 a od amfetaminových látek nezvyšují toxicitu u myši, chovaných po skupinách ve srovnání s toxicitou u myši, které jsou chovány jednotlivě.

Sloučeniny CRL 41 152, CRL 41 192 a CRL 41 212 mají protikřečové účinky v případě křečí, které byly vyvolány zejména elektrickým šokem, kdežto sloučeniny CRL 41 177 a CRL 41 217 ještě zvyšují křečový účinek elektrického šoku.

Mimoto v případě, že se krysím samcům podá sloučenina CRL 41 177 přímo do žaludku v roztoku v destilované vodě v cel-

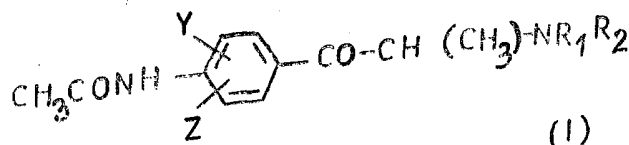
kovém objemu 20 ml/kg, je možno prokázat vliv této látky

- i) spontánní motorickou aktivitu a
- ii) na interakci s barbitalem, přičemž tento účinek je vyjádřenější než při intraperitoneálním podání.

Pro klinické podání se považuje sloučenina CRL 41 152 za výborný lék proti depresi u lidí ve formě želatinových kapslí nebo ve formě tablet vždy v dávce 5 mg účinné látky, tyto tablety nebo kapsle jsou určeny pro podání dvakrát denně. Sloučenina CRL 41 177 je rovněž velmi dobrým léčivem proti depresi ve formě tablet nebo želatinových kapslí s obsahem 2 mg účinné látky, podávají se 2 až 3 tablety nebo kapsle denně.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 1-(acetylami-nofenyl)-2-aminopropanonu obecného vzorce I



kde

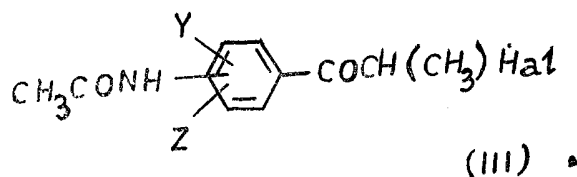
R₁ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo cyklopropyl,

R₂ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R₁ a R₂ tvoří spolu s atomem dusíku na něž jsou vázány, dusíkatý heterocyklický kruh, a to pyrrolidinový, morfolinový, thio-

morfolinový, piperidinový, 4-methylpiperazinový, skupina CH₃CONH— se nachází v poloze 3 nebo 4 a

Y a Z stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo atom chloru, jakož i adičních solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci halogenovaný derivát obecného vzorce



kde

Y a Z mají svrchu uvedený význam, Hal znamená atom chloru nebo bromu, a skupina CH₃CONH— se nachází v poloze 3 nebo 4, s aminem obecného vzorce IV

HNR₁R₂

(IV)

kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam, při teplotě 15 °C až teplotě varu reakční směsi po dobu 1/2 hodiny, při přebytku aminu obecného vzorce IV na 1 mol halogenovaného derivátu obecného vzorce III a získaný produkt se popřípadě převede na svou adiční sůl reakcí s kyselinou.