

ÚJ HOMOPIRIMIDAZOL SZÁRMAZÉKOK MONOAMINOOXIDÁZBÉNÍTÓ HATÁSA

MAGYAR KÁLMÁN, az orvostudományok kandidátusa,
SÁTORY ÉVA, MÉSZÁROS ZOLTÁN, a kémiai tudományok kandidátusa
és KNOLL JÓZSEF, az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1974. II. 27.

A 3-amino-2-oxazolidinon (3AO), mely a furazolidon ismert metabolitja (1. ábra) erős monoaminoxidáz-(MAO) bénítónak bizonyult *in vivo* kísérletekben, míg *in vitro* hatástalan volt (Stern és mtsai, 1967; Fuller és Roush, 1971). 1972-ben Kaul és Grewal leírták a 3AO néhány kondenzációs termékének antihypertensív és MAO-bénító hatását (Kaul és Grewal, 1972). Kísérleteikben a 3AO 2-szubsztituált-3-formil-4-oxo-(4H)-pirido-(1, 2, -a)-pirimidin származékait használták. Ezek a vegyületek igen erős, irreverzibilis MAO-bénítók voltak *in vivo*, míg *in vitro* hatástalannak bizonyultak. Egyik vegyületüknek (A-685) a kémiai szerkezete az 1. ábrán látható. Az A-685 kémiai szerkezete hasonló a homopirimidazolokéhoz, melyeket 1969-ben, mint erős hatású, új spektrumú analgetikumokat írtunk le. (Knoll és mtsai, 1969 a, b, c, d, e; Knoll, 1971; Knoll és mtsai, 1971 a, b, c, d). A homopirimidazolok kedvező eloszlása, toxicitása, valamint gyors agyi-penetrációja miatt, (Knoll és mtsai 1969 e; 1971 d) mi is elkészítettük a homopirimidazolok 2-piperidin származékainak 3AO-szubsztituált derivátumait, hogy megvizsgáljuk hatásukat a MAO enzimre. A vegyületeink (MZ-471 és MZ-472) kémiai szerkezete az 1. ábrán látható.

Vizsgálati anyagok és módszerek

a) A kísérletekben használt vegyületek:

¹⁴C-Tiramin, (tiramin-1-¹⁴C. HBr; spec. akt.: 10,1 mCi)/mmol; New England Nuclear Corp. Boston).

¹⁴C-Benzilamin, (benzilamin-1-¹⁴C.HCl; spec. akt.: 6,76 mCi/mmol; Gyógyszerkutató Intézet Izotóp Laboratóriuma, Budapest).

³H-5HT, (5-hidroxi-triptamin- ³H/G/kreatin-szulfát; spec. akt.: 6 Ci/mmol; Amersham, England).

6-Metil-3- {[(2-oxo-3-oxazolidinil)imino]metil} -2-(1-piperidinil)-4H-pirido-(1,2 a) pirimidin-4-on, (MZ-471).

6-Metil-3- {[(2-oxo-3-oxazolidinil)imino]metil} -2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2 a)pirimidin-4-on, (MZ-472).

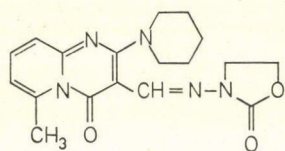
3- {[(2-oxo-3-oxazolidinil)imino]metil} -2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2 a)pirimidin-4-on, (A-685).

Fenil-izopropil-metil-propinilamin, (Deprenil®)

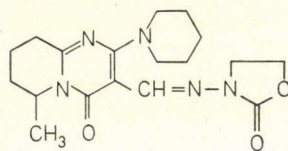
N-Benzil-N-metil-propinilamin, (Pargyline)

3-Amino-2-oxazolidinon, (3AO)

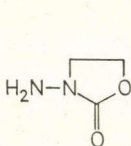
2-Hidroxi-etilhidrazin, (HEH)



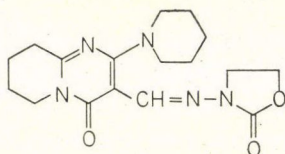
MZ-471



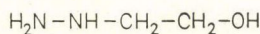
MZ-472



3AO



A-685



HEH

1. ábra. Az MZ-471, MZ-472, A-685, 3AO és HEH kémiai szerkezete

A radioaktív vegyületek kivételével valamennyi vegyületet a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára szintetizálta.

b) A MAO aktivitás meghatározása:

Kísérleteinkben CFY specifikációjú (LATI), 100–150 g-os, hím patkányokat használtunk. Az állatokat standard laboratóriumi diétán tartottuk. Az *in vivo* kísérletekben a gátlószereket intravénásan vagy gyomorszondán adtuk be, maximálisan 1,0 ml térfogatban. Az állatokat dekapitálással öltük meg. A kivett agyat és a májat 10-szeres térfogatú, 0,5 mM EDTA-t tartalmazó (pH 7,2), 0,25 M-os szaharóz oldatban homogenizáltuk. A kezelt állatok MAO aktivitásának meghatározásához agy- és máj-homogenizátumot, míg az *in vitro* kísérletekhez a szervekből preparált mitochondriális frakciót használtunk. Agyszövetből Aldridge (1957), májszövetből Aldridge és Johnson (1959) eljárása alapján, differenciál centrifugálással preparáltuk a mitochondriális frakciót, melyet liofilizáltunk és vízben oldottunk közvetlenül a felhasználás előtt (100 mg/ml).

A MAO aktivitást Wurtman és Axelrod (1959) radiometriás módszerével határoztuk meg. Az inkubációs médium térfogata 1,0 ml volt, mely 0,067 M

foszfát-puffert (pH 7,4), 0,005 M radioaktív-jelzett szubsztrátot, (tiramín, benzilamin, szerotonin) az *in vitro* kísérletekben gátlószert, valamint 0,1—0,2 ml homogenizátumot vagy mitochondrium preparátumot tartalmazott. A közeget 5 percig szubsztrát nélkül inkubáltuk, majd a szubsztrát hozzáadásával indítottuk a reakciót. A radioaktivitás tesztcsőenként $2,2 \times 10^5$ dpm volt. Az inkubációt 37 °C-on, carbogen atmoszférában (95% O_2 + 5% CO_2) végeztük. A reakciót a kívánt időpontban (általában 30 perc) 0,2 ml 2 M-os citromsav hozzáadásával leállítottuk, és a reakció során keletkezett aldehidet 10 ml toluollal extraháltuk, mely 0,5% PPO-t és 0,01% POPOP-t tartalmazott. A vizesfázist —20 °C-on kifagyasztottuk (Otsuka és Kobayashi, 1964) és ezután a szerves fázist szcintillációs edénybe öntve, Intertechnique SL40 szcintillációs spektrométerrel mértük a minták aktivitását. Kísérletünkben az 5 kísérletből számolt százalékos gátlás középértékét $\pm$ S. E. adtuk meg.

Eredmények

Az MZ—471 és MZ—472 vegyületek hatását a ^{14}C -tiramín oxidatív dezaminációjára patkányagy és -máj mitochondriumon *in vitro* kísérletekben az I. táblázat mutatja. A vegyületek 10^{-6} — $10^{-4}M$ közötti koncentrációban hatástalanok a máj MAO enzimére, és csak gyengén gátolják az agyi MAO-t. 3AO szintén hatástalan azonos kísérleti körülmények között, azonban a 2-hidroxi-etilhidrazin (HEH), ami a 3AO metabolitja lehet, mindkét szervben jelentős MAO-bénító hatást vált ki. Amennyiben a szokásos 5 perces előinkubációs időt 10—15 percre megnyújtottuk *in vitro* kísérletekben, az MZ—471 és —472 gátláserőssége nem fokozódott. Összehasonlításként két ismert, erős MAO bénító, a pargyline és a deprenil (Knoll és mtsai, 1965; Magyar és mtsai, 1967; Knoll és Magyar, 1972; Magyar és mtsai 1973) hatását szintén feltüntettük a táblázatban.

I. táblázat

Homopirimidazol származékok és néhány ismert MAO-bénító hatása patkányagy és -máj mitochondrium preparátum MAO aktivitására, ^{14}C -tiramín szubsztrát mellett, *in vitro* kísérletekben

Gátlószerek	Százalékos gátlás $\pm$ S. E.					
	10^{-6}		10^{-5}		10^{-4}	
	agy	máj	agy	máj	agy	máj
MZ-471	$10,9 \pm 1,6$	0	$15,9 \pm 1,0$	0	$65,4 \pm 2,2$	$0,7 \pm 0,1$
MZ-472	$9,0 \pm 0,8$	0	$10,6 \pm 1,7$	$4,1 \pm 2,4$	$18,2 \pm 1,3$	$6,6 \pm 2,5$
3AO	$0,9 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,8$	$10,9 \pm 0,9$	$5,0 \pm 0,9$	$17,0 \pm 2,4$	$14,6 \pm 1,5$
HEH	$1,3 \pm 0,5$	$11,6 \pm 2,6$	$16,1 \pm 2,3$	$30,1 \pm 1,9$	$66,1 \pm 4,2$	$51,8 \pm 5,5$
Deprenil	$53,8 \pm 8,8$	$62,8 \pm 0,9$	$57,7 \pm 6,4$	$71,3 \pm 1,8$	$73,9 \pm 3,0$	$78,3 \pm 1,7$
Pargyline	$55,1 \pm 6,7$	$75,8 \pm 5,2$	$75,2 \pm 2,1$	$92,8 \pm 2,2$	$93,1 \pm 1,8$	$97,0 \pm 1,2$

Bár a homopirimidazol szerkezetű MZ-471 és MZ-472 praktikusan hatástalanok voltak *in vitro*, amikor 10–25–50 mg/kg dózisban adtuk patkányoknak i. v. vagy p. o. a vegyületeket, egy vagy két órával a dekapitáció előtt, mind agy- mind máj-homogenizátumon erős MAO-bénítónak bizonyultak. (II. III. táblázat.) *In vivo* körülmények között a két gátlószer erőssége praktikusan megegyezett a pargyline és deprenil erősségével. A 3AO és a HEH-, az MZ-vegyületek valószínű metabolitjai, májhomogenizátumon még

II. táblázat

Homopirimidazol származékok és néhány ismert MAO-bénítő hatása patkányagy és -máj homogenizátum MAO aktivitására ¹⁴C-tiramin szubsztrát mellett, *in vivo* kísérletekben

Gátlószer	Dózis mg/kg i. v.	Százalékos gátlás $\pm$ S. E.	
		agy	máj
MZ-471	10	48,5 $\pm$ 0,6	38,8 $\pm$ 3,6
	25	57,0 $\pm$ 0,8	83,3 $\pm$ 1,2
MZ-472	10	53,5 $\pm$ 1,9	48,8 $\pm$ 7,3
	25	70,9 $\pm$ 0,8	81,5 $\pm$ 2,7
A-685	10	—	4,1 $\pm$ 1,2
	25	—	75,8 $\pm$ 7,7
3AO	10	81,8 $\pm$ 3,9	78,8 $\pm$ 2,9
	25	97,8 $\pm$ 0,8	93,4 $\pm$ 2,4
HEH	10	49,6 $\pm$ 2,3	78,8 $\pm$ 2,9
	25	77,1 $\pm$ 1,8	97,9 $\pm$ 0,2
Deprenil	10	48,4 $\pm$ 6,5	71,6 $\pm$ 5,6
	25	67,4 $\pm$ 3,2	74,9 $\pm$ 2,7
Pargyline	10	86,3 $\pm$ 0,6	79,5 $\pm$ 0,9
	25	94,8 $\pm$ 3,7	95,2 $\pm$ 4,2

A gátlószereket i. v. adtuk be 1 órával a dekapitáció előtt.

III. táblázat

Homopirimidazol származékok hatása patkánymáj homogenizátum MAO aktivitására ¹⁴C-tiramin szubsztrát mellett, 2 óra múlva a vegyületek p. o. beadása után.

Gátlószer	Százalékos gátlás $\pm$ S. E.		
	50 mg/kg	25 mg/kg	10 mg/kg
MZ-471	90,2 $\pm$ 0,5	82,4 $\pm$ 3,1	70,5 $\pm$ 2,1
MZ-472	94,6 $\pm$ 0,2	93,7 $\pm$ 0,1	87,9 $\pm$ 2,7
A-685	86,4 $\pm$ 1,12	70,7 $\pm$ 1,8	5,2 $\pm$ 1,1

erősebb gátlószereknek bizonyultak mint az MZ—471 és —472. Érdekes, hogy míg a 3AO agyhomogenizátumon is azonos erősséggel gátolt, a HEH-t agyszöveten szignifikánsan gyengébb MAO-gátlónak találtuk, mint májhomogenizátumon.

A homopirimidazolok jól felszívódnak a gyomorbéltraktusból és p. o. beadás után 2 óra múlva, az alkalmazott 10—25—50 mg/kg dózisban erős gátlást idéztek elő májhomogenizátumon (III. táblázat). *Per os* beadás esetén, amikor két óra telt el a beadás és a dekapitáció között a 10 mg/kg dózisban tapasztalt gátlás mértéke megegyezett a 25 mg/kg i. v. kezelés alkalmával észlelt gátlás erősségével, amikor csak egy óra volt a kezelés időtartama. A p. o. beadásnál az erősebb gátlás részben a jó felszívódásnak, részben a hosszabb kísérleti időtartamnak tulajdonítható, mivel idő szükséges az aktív metabolit képződéséhez. Ennek ellenére a MAO-bénító hatás beállta gyors, hiszen i. v. beadás mellett is már 60 perc múlva jelentős gátlást észleltünk. Az A—685 mind i. v. mind p. o. kezelés mellett gyengébb MAO-bénító, mint az MZ-vegyületek. (II. III. táblázat)

Kísérleteinkben egyhetes időtartamig követtük az MZ—471 és —472 MAO-bénító hatásának alakulását a vegyületek i. v. beadása után (IV. táblázat). Mindkét vegyület esetében a kezelés után 3 óra múlva alakult ki a

IV. táblázat

25 mg/kg MZ-471 és MZ-472 hatása patkánymáj homogenizátum MAO aktivitására különböző idővel a vegyületek i. v. beadása után

Idő (óra)	Százalékos gátlás $\pm$ S. E.	
	MZ-471	MZ-472
1	83,3 $\pm$ 1,2	81,5 $\pm$ 2,7
2	91,2 $\pm$ 1,8	92,7 $\pm$ 1,4
3	96,1 $\pm$ 1,5	94,6 $\pm$ 2,3
24	76,3 $\pm$ 0,5	71,5 $\pm$ 2,7
72	54,9 $\pm$ 0,9	39,8 $\pm$ 1,2
120	27,4 $\pm$ 0,7	36,2 $\pm$ 1,5
168	0	0

hatás maximuma. A MAO-gátlás igen tartós. A kezelés után 3 nap múlva még 40%-os volt a gátlás máj-homogenizátumon és még 5 nap múlva is jelentős gátlást mértünk. A MAO enzim teljes regenerációjához 7 napra volt szükség.

Különböző szubsztrát (tiramin, benzilamin, szerotonin) mellett is vizsgáltuk a homopirimidazolok hatását májhomogenizátumon. Azt találtuk, hogy az MZ—471 és —472 főleg a tiramin, kevésbé a szerotonin és legkevésbé a benzilamin oxidatív dezaminációját gátolja. (V. táblázat.) A 3AO és HEH hatását szintén feltüntettük a szubsztrátok oxidációjára.

V. táblázat

*A homopirimidazolok és metabolitjaik hatása
patkánymáj homogenizátum MAO aktivitására különböző szubsztrát mellett*

25 mg/kg i. v.	Százalékos gátlás $\pm$ S. E.		
	^{14}C -Benzilamin	^{14}C -tiramin	^3H -5HT
MZ-471	$24,7 \pm 1,2^{++}$	$83,3 \pm 1,1$	$52,5 \pm 3,9^*$
MZ-472	$40,7 \pm 1,7^{++}$	$92,7 \pm 1,1$	$67,3 \pm 2,9^*$
3AO	$76,3 \pm 0,9^+$	$93,4 \pm 2,4$	—
HEH	$75,5 \pm 1,4^+$	$97,9 \pm 0,2$	—

A gátlószereket egy órával a dekapitáció előtt adtuk be i. v.

+ A tiramin és benzilamin gátlásában talált különbség szignifikáns ($++ p < 0,001$;
+ $p < 0,05$)

* A tiramin és szerotonin gátlásában talált különbség szignifikáns ($p < 0,001$)

A szignifikanciát a Student-„t” teszttel vizsgáltuk.

Megbeszélés

Kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy a homopirimidazol szerkezetű MZ—471 és MZ—472 — mely vegyületek kémiai szerkezete hasonló a korábbiakban általunk leírt homopirimidazol analgetikumokéhoz (Knoll és mtsai, 1969 a, b, c, d, e; Knoll, 1971, Knoll és mtsai, 1971 a, b, c, d) — erősen gátolják a patkánymáj és máj MAO enzimét *in vivo* kísérletekben, míg *in vitro* körülmények között praktikusán hatástalanok. Az *in vitro* és *in vivo* kapott eredmények közötti eltérés azt jelenti, hogy az MZ-vegyületek a patkány szervezetében hatékony metabolittá alakulnak át és mivel az átalakuláshoz idő szükséges a gátlás mértéke a vegyületek beadása után 3 óra múlva a legkifejezettebb. A homopirimidazolok által kiváltott MAO-gátlás tartós, irreverzibilis. Első lépésben az MZ-vegyületekből a 3AO keletkezése a legvalószínűbb, azonban ez szintén csak *in vivo* hatásos, míg a HEH, mely a 3AO további metabolikus átalakulásának eredménye lehet, már mind *in vitro*, mind *in vivo* hatékony MAO bénító.

A korábbiakban Fuller és Roush (1971) közleményükben három ok miatt elvetették azt a lehetőséget, hogy a HEH a 3AO aktív metabolitja lenne:

1. Időben a 3AO és HEH hatás-kezdetében nem találtak különbséget.
2. 3AO-t hatásosabb MAO bénítónak találták mint a HEH-t *in vivo* kísérletekben.

3. A két gátlószer relatív agy/máj hatáserősségében különbséget találtak. Fuller és Roush kísérleteikben ^{14}C -triptamin-t használtak szubsztrátként.

Vizsgálatainkban 10—25 mg/kg 3AO és HEH i. v. beadása és ^{14}C -tiramin szubsztrát mellett mi egyetlen szembetűnő különbséget észleltünk a két vegyület hatásában. A HEH sokkal gyengébben gátolta az agy, mint a máj MAO aktivitását, míg a 3AO praktikusán azonos erősséggel gátolt a két szervben. Ez a különbség azonban az agy-vér-gát szelektív funkciójának is tulaj-

donítható, mely feltehetően jobban gátolja a HEH mint a 3AO bejutását. A HEH gyorsabb inaktivációjának és eliminációjának szintén szerepe lehet a két vegyület hatásában észlelt különbség kialakulásában. Ezen feltételezett eloszlási, penetrációs különbségek megmagyaráznák a Fuller és Roush által észlelt különbségeket is a két gátlószer vonatkozásában. Erre vonatkozóan azonban még nincsenek konkrét adataink.

Kísérleteink tehát nem bizonyítják, hogy a 3AO aktív metabolitja a HEH lenne, de támogatják azt a hipotézist, hogy a 3AO metabolizmusa — aktíválódási útja — HEH-on megy keresztül.

Kísérleteinkből nyilvánvaló, hogy Kaul és Grewal (1972) kísérleteihez hasonlóan, mint az A-685-nél az MZ-471 és MZ-472 esetében is a MAO bénítáért a 3AO rész, illetve a belőle keletkező aktív metabolit a felelős. Kérdés, hogy milyen szerepe van a molekula többi részének a MAO-bénító hatásban? Kísérleteinkben azt találtuk, hogy 25 mg/kg i. v. dózisban az MZ-471 és MZ-472 szelektívebben gátolja a tiramin metabolizmusát, mint a 3AO és a HEH. (V. táblázat.) Ezért arra lehet következtetni, hogy a komplex molekula ha egészében nem is vesz részt a MAO-bénításban, mint hordozó, módosítja az aktív gyök sorsát (felszívódás, eloszlás, kiürülés) a szervezetben és ezáltal a gátlásért felelős rész specifikus kötődését, hozzáférhetőségét az enzim aktív centrumához.

1965-ben sikerült előállítanunk az első szelektív MAO-bénítót, a deprenilt, (Knoll és mt, 1965) mely elsősorban a benzilamin metabolizmusát gátolja. A deprenil szelektivitását többen megerősítették (Christmas és mtsai, 1972; Yank és Neff 1973). A clorgylin (Johnston, 1968) a szerotonin oxidatív dezaminációjának szelektív gátlószere (Hall és mtsai, 1968). Az általunk előállított két homopirimidazol származék főleg a tiramin oxidatív dezaminációját gátolja szelektíven.

Összefoglalás

A két új homopirimidazol származék a 6-Metil-3- {[(2-oxo-3-oxazolidinil)-imino]metil} -2-(1-piperidinil)-4H-pirido(1,2a)pirimidin-4-on, (MZ-471) és a 6-Metil-3- {[(2-oxo-3-oxazolidinil)imino]metil} -2-(1-piperidinil)-6, 7, 8, 9-tetrahidro-4H-pirido (1, 2a) pirimidin-4-on, (MZ-472) erős MAO-bénító hatását írtuk le patkánymáj és patkányagy homogenizátumon. Mindkét vegyület erős MAO-bénító *in vivo* és praktikusán hatástalan *in vitro* kísérletekben. MAO-gátló hatásuk erőssége eléri a deprenilét és a pargylinét. Az MZ-471 és -472 által kiváltott gátlás tartós, irreverzibilis jellegű és 7 nap szükséges az enzim teljes regenerálódásához. A két homopirimidazol származék főleg a tiramin oxidatív dezaminációját gátolja és kevésbé hat a benzilamin metabolizmusára. A szerotonin oxidációjának gátlásában az MZ-471 és -472 közepes erősségű.

IRODALOM

- Aldrige, W. N.: *Biochem. J.*, **67**, 423 (1957).
- Aldridge, W. N. és Johnson, M. K.: *Biochem. J.*, **73**, 270 (1959).
- Christmas, A. J., Coulson, C. J., Maxwell, D. R. és Riddell, D.: *Br. J. Pharmac.* **45**, 490 (1972).
- Fuller, R. W. és Roush, B. W.: *Experientia*, **27**, 774 (1971).
- Hall, D. W. R., Logan, B. W. és Parsons, G. H.: *Biochem. Pharmacol.* **18**, 1447 (1969).
- Johnston, J. P.: *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1285 (1968).
- Kaul, C. L. és Greval, R. S.: *Biochem. Pharmacol.* **21**, 303 (1972).
- Knoll, J.: *Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia*, Szerkesztő: Leszkosky, Gy. P. Akadémiai Kiadó, Budapest, p. 27. (1971).
- Knoll, J. és Magyar, K.: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. Vol. 5. Eds; Costa, E. és Greengard, P. Raven Press, New York, p. 393. (1972).
- Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J. és Knoll, Berta: *Arch. int. Pharmacodyn.* **155**, 1954 (1965).
- Knoll, J., Mészáros, Z. és Fürst, Zsuzsanna: 4th Int. Cong. of Pharmacol. Basel, Abstract, p. 455—456 (1969/a).
- Knoll, J., Mészáros, Z., Szentmiklósi, P. és Fürst, Zsuzsanna: *Orvostudomány*, **20**, 361 (1969/b).
- Knoll, J., Fürst, Zsuzsanna és Mészáros, Z.: *Orvostudomány*, **20**, 371 (1969/c).
- Knoll, J., Fürst, Zsuzsanna és Mészáros, Z.: *Orvostudomány*, **20**, 398 (1969/d).
- Knoll, J., Magyar, K., és Bánfi, D.: *Orvostudomány*, **20**, 417 (1969/e).
- Knoll, J., Mészáros, Z., Szentmiklósi, P. és Fürst, Zsuzsanna: *Arzneim.-Forsch.* **21**, 717 (1971/a).
- Knoll, J., Fürst Zsuzsanna és Mészáros, Z.: *Arzneim.-Forsch.* **21**, 719 (1971/b).
- Knoll, J., Fürst, Zsuzsanna és Mészáros, Z.: *Arzneim.-Forsch.* **21**, 727 (1971/c).
- Knoll, J., Magyar, K. és Bánfi, D.: *Arzneim.-Forsch.* **21**, 733 (1971/d).
- Magyar, K., Vízi, E. S., Ecseri, Z. és Knoll, J.: *Acta Physiol. Hung.* **32**, 377 (1967).
- Magyar, K., Satory, Éva és Knoll, J.: Eds; Knoll, J. és Magyar, K. Akadémiai Kiadó, Budapest, (1973) p. 107.
- Otsuka, S. és Kobayashi, J.: *Biochem. Pharmacol.* **13**, 995 (1964).
- Stern, J. J., Hollifield, R. D., Wilk, S. és Buzard, J. A.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **156**, 492 (1967).
- Wurtman, R. és Axelrod, J.: *Biochem. J.*, **73**, 270 (1959).
- Yank, H. Y. T. és Neff, N. H.: *J. Pharm. exp. Ther.* **187**, 365 (1973).