

GC-FID에 의한 Rat 尿中 Tranylcypromine의 分析

姜 健 一 · 鄭 淳 永

淑明女子大學校 藥學大學

(Received October 18, 1985)

GC-FID Analysis of Tranylcypromine in Rat Urine*

Gun Il Kang and Soon Young Chung

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140, Korea

Abstract—A gas chromatography with flame ionization detection was developed to measure tranylcypromine in rat urine. The method involves extraction of the drug and the internal standard, N-methyl-3-phenylpropylamine from the urine using ethyl acetate and back extraction into 0.5N H₂SO₄. Following final extraction using dichloromethane, both the drug and the internal standard were converted to trifluoroacetyl derivatives and analyzed using a column of 3% SE-30 on 80/100 mesh Chromosorb W(HP). A calibration curve was constructed in the range of 5~50µg tranylcypromine sulfate in 0.5ml urine and found to be linear. The detection limit was 2µg. The tranylcypromine could be analyzed with the percent recovery of 100.81±8.13 (SD) in a concentration range of 8~40µg in 0.5ml urine. When 0.4mmol/kg dose of the drug was administered through an oral route, excretion percent of tranylcypromine in rat urine over 36hr was found to be 11.90±6.04 (SD) for tranylcypromine sulfate and 2.23±0.63 (SD) for benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate.

Monoamine oxidase(MAO, EC 1.4.3.4)는 生體內 神經傳達物質의 酸化分解에 參여 하는 中要한 酵素로서, 임상적으로 抗우울제로 사용되고 있는 tranylcypromine(TCP, trans-*dl*-2-phenylcyclopropylamine)은 이 효소의 抑制機構를 研究하기 위한 모델 化合物로 많이 이 용되어 왔다.¹⁾

TCP에 의한 MAO의 抑制를 suicide inhibition으로 설명하려는 시도로서 Paech 등²⁾은 TCP의 MAO에 의한 代謝產物인 ketone 또는 imine類의 分子가 酵素蛋白과 共有結合하여 이 酵素를 非可逆的으로 抑制한다고 報告하였으나, 그후 Silverman³⁾은 MAO와 결합하는 species는 cyclopropyl ring의 C₁-C₂결합이 깨어져서 형성되며 이를 證明하는 代謝產物로서 cinnamaldehyde를 報告하였다.

著者 등은 TCP의 全般的인 代謝經路의 研究가 *in vitro*나 *in vivo*의 어느 경우에도 報告된 것 이 없음에 着眼하여, 分子水準에서의 TCP에 의한 MAO의 抑制機轉 및 生體內에서의 藥理效果를 紛明하기 위하여는 TCP의 代謝經路 把握이 우선 중요하다고 생각하였다. 이러한 研究의 일환으로 TCP의 *in vivo* 중요 代謝經路는 N-acetylTCP 및 arylhydroxy N-acetylTCP의 글루쿠로나이드 포합체를 形成하는 것임을 報告하였다.⁴⁾ 또한 Zirkle 등⁵⁾이 보고한 TCP의 benzylcarbamate 誘導體인 benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate의 *in vivo* MAO 抑制作用이 TCP에 비하여 2배가 된다는 사실을 설명하기 위한 예비연구결과로서 TCP 벤질 카바메이트 유도체가 生體內에서 TCP로 轉換됨을 報告하였다.⁶⁾ 이 報告는 Baker 등⁷⁾이 발표한 TCP 에칠 카바메이트

*Mechanism of the Monoamine Oxidase Inhibition by 2-Phenylcyclopropylamines V

유도체의 뇌 MAO抑制作用이 代謝에 의하여 形成된 TCP에 起因한다는 사실과 類似하였다.

著者 등은 TCP의 *in vitro* 및 *in vivo* 代謝經路를 연구하는 과정에서 代謝經路의 定量的인 把握 및 특정 대사經路의 藥理活性과의 관련성을 연구하기 위하여 TCP와 그 代謝產物의 分析法確立이 필요하였으며, 이것은 또한 TCP prodrug를 모델로 하여서 選擇的으로 腦의 作用部位에 도달할 수 있도록 아미노기를 修飾하는 置換基에 관한 연구를 수행하기 위하여도 필요하였다.

사람 尿中의 TCP를 融光法으로 分析한 것이 報告되어 있으나⁸⁾ 定量的 分析으로서는 選擇性이 缺如된 것으로 보인다. Baselt 등⁹⁾은 사람의 血清 및 尿中의 TCP를 trichloroacetyl 유도체로 만들어 GC-ECD로 分析, 1~100ng/ml 범위를 定量的으로 分析하였으며 또한 Calverley 등¹⁰⁾도 組織 中의 TCP를 N-acetyl 유도체로 추출하여 trifluoroacetyl 유도체의 形태로 GC-ECD로 分析하여 GC注入量으로 500pg정도의 感度를 確認하였으며, 이 방법으로 rat의 腦組織 中의 TCP농도를 分析하였다.⁷⁾

著者 등은 GC-ECD의 사용이 制限되어 있는 조건에서 TCP의 代謝研究에 적합한 分析方法으로 rat의 尿中 TCP를 GC-FID로 分析하는 方法을 確立하였으며, 이 방법을 이용하여 TCP sulfate 및 TCP benzylcarbamate를 rat에 經口投與한 후 尿中 排泄되는 TCP를 定量할 수 있었다.

實驗方法

材料 및 試藥—TCP sulfate는 Smith Kline and French Laboratories (U.S.A.)로 부터 얻었고, 이것을 물에 녹인 후 conc. NaOH로 알칼리性으로 한다음 클로로포름으로 추출하여 base용액을 얻고 무수 Na₂SO₄로 전조 후 용매를 蒸溜除去하고 殘渣를 減壓蒸溜(125°C/32mmHg)하여 TCP base를 얻었다. mp 43~45°C(文獻¹¹⁾ 44~45°C). 3-Phenylpropylamine(Fluka AG, Switzerland), carbobenzoxy chloride(東京化成), trifluoroacetic anhydride(TFAA, Sigma Chemical Co.), methyl iodide(關東化學), benzaldehyde(May & Baker, England)를 각각 구입하여 사용하였다. 3% SE-30 80/100 mesh Chromosorb W(HP)은 Supelco, Inc. (U.S.A.)에서 구입하였고 에칠아세테이트, 디클로로메탄 및 기타 一般試藥은 特級試藥을 國내에서 구입 사용하였다. 1M carbonate 완충용액(pH 11)은 Na₂CO₃ 20.78g과 NaHCO₃ 0.34g을 물에 녹여 100ml로 만들어 사용하였다.

器機—實驗에 사용한 pH미터는 Orion Research製의 digital pH/millivolt meter 611이 있고 融點은 Sybron Thermolyne (Olympus, Tokyo)을 사용하여 測定하였다. 적외선 스펙트럼은 Perkin-Elmer Model 710으로, nuclear magnetic resonance spectra는 Varian EM-360L 또는 Varian EM-360A 60 MHz 스펙트로미터를 사용하여 테트라메칠실렌을 内部標準物質로하여 얻었다. GC/MS차료는 Finnigan 4021 가스 크로마토그라프-질량 스펙트로미터로 얻었고 分析條件은 지난 報告⁴⁾와 같았으며 가스 크로마토그라프는 Hitachi Model 163을 사용하였다.

가스 크로마토그라피 條件—유리칼람(2.0m×3mm i.d.)에 3% SE-30 80/100 mesh Chromosorb W(HP)를 充填하여 사용하였다. 캐리어 가스(N₂) 50ml/min, H₂ 1kg/cm², air 2kg/cm², 檢出器溫度는 250°C, 그리고 注入部溫度는 250°C였으며 100°C에서 200°C까지 10°C/min으로 설정하였다.

Benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate (BTC)의 合成 및 純度 確立—Kaiser 등¹¹⁾의 방법으로 다음과 같이 合成하였다. TCP base 560mg(0.0042mole)을 4N NaOH 3ml와 섞고 여기에 0.72g의 carbobenzoxy chloride(0.0042mole)를 10°C를 유지시키면서 천천히 조금씩 加한 후 30분간 훈들고 에텔 20ml로 추출하였다. 에텔층을 2N HCl로 洗滌 중화하고 H₂O로 다시 洗滌한 후 무수 Na₂SO₄로 전조하였다. 에텔층을 여과한 후 시제접시에 옮겨 에텔층을 완전히 날려

粗結晶 710mg을 얻었다. 이것을 에칠 아세테이드-헥산으로 2회 再結晶하여 580mg(收率 52%)을 얻었다. mp 74~75°C(文獻^[1] 75~76°C). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3380(NH), 1690(C=O), 1265, 1220(C—O). NMR(CDCl_3) δ: 7.2(10H, m, aromatic H), 5.2(2H, S, -O-CH₂-Ar), 2.5~2.9(1H, m, cyclopropyl CH), 1.8~2.3(1H, m, cyclopropyl CH), 0.8~1.3(2H, m, cyclopropyl CH₂), 5.0(1H, broad S, -NH; overlapped with -O-CH₂-Ar). MS(m/e, %): 91(100), 50(93), 105(16), 132(12), 65(11), 176($M^+-\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 9).

Kiesel gel 60G(E. Merck, Darmstadt)에 각각 1% BTC용액과 0.05% TCP용액을 點滴하고 EtOAc/MeOH/NH₄OH(17:2:1)로 展開하여 요오드 증기로 發色시켰다. 이때 R_f 0.86에서 BTC, 그리고 R_f 0.52에서 TCP를 確認하였다. 그러나 BTC의 TLC에서 TCP의 존재는 관찰되지 않았다. 合成한 BTC 100μg을 에칠 아세테이트 0.1ml에 용해시킨 후 TFAA 0.06ml를 加하여 50°C에서 20분간 반응시킨 후 實驗項目에서 記述한 조건으로 GC-FID로 分析했을 때 t_r 12.5 분에서 Fig. 1과 같은 peak가 관찰되었으며 질량 스펙트럼(Fig. 2)으로 보아 BTC의 N-trifluoroacetyl 유도체임이 확인되었다. 이때 TCP의 피크는 관찰되지 않았으며 이로부터 BTC의 純度를 확인할 수 있었다.

內部標準物質(N-methyl-3-phenylpropylamine, MPPA)의 合成—3-Phenylpropylamine 1.35g(0.01mole)과 benzaldehyde 1.27g(0.12mole)에 무수 에탄올 3ml를 넣어 30분간 reflux 후 용매

를 減壓下에 除去하고 그 殘渣를 CH_3I 1.70g(0.012mole)과 함께 micro reaction vessel(Supelco, Inc., U.S.A.)에 옮겨 95~100°C에서 17시간 加溫하였다. 미리 H_2O 2.5ml를 넣어 둔 용기에 반응액을 옮기고 1시간동안 reflux 한 후 conc. NaOH를 넣어 pH 11~12로 하여 에텔로 추출하고 에텔총에 염산 가스를 포화한 에텔을 넣어 N-methyl-3-phenylpropylamine 염 산염의 粗結晶을 얻었고 이것을 무수 에탄

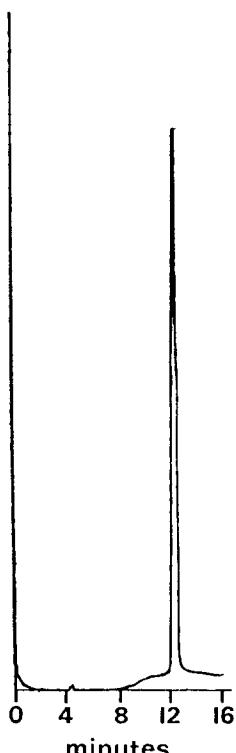


Fig. 1—Gas chromatogram of trifluoroacetyl derivative of synthesized benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate (BTC).

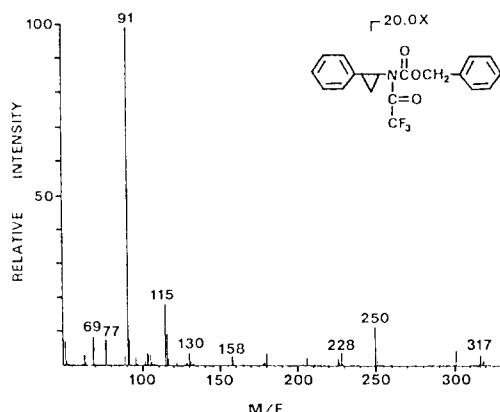


Fig. 2—Electron impact ionization mass spectrum of trifluoroacetyl derivative of benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate (BTC).

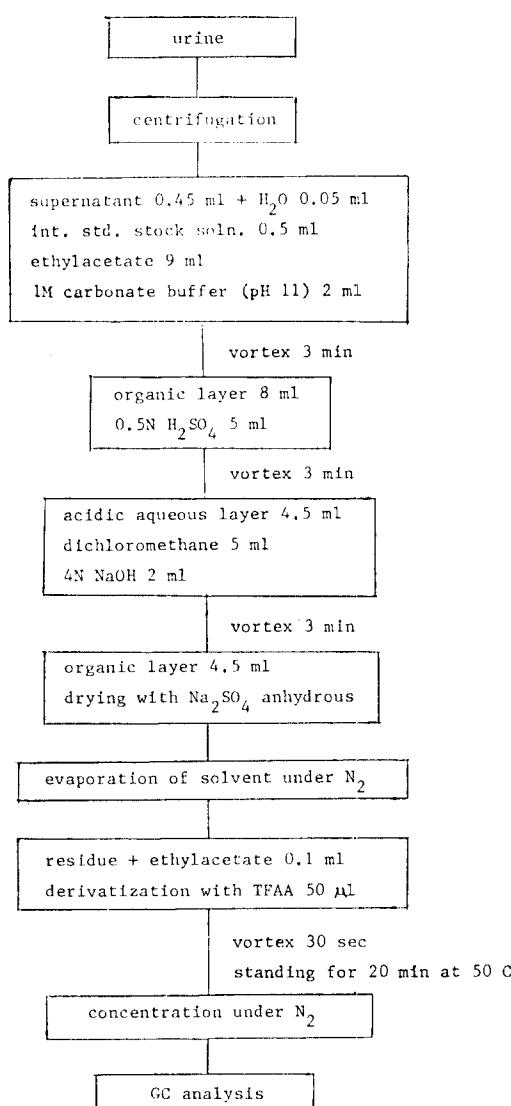


Fig. 3—Outline of the analysis.

를 넣고 30초 동안 vortex한 후 50°C에서 20분간放置하여 만들고 이것을 질소 가스로 농축한 후 GC로 分析하였으며, 피이크의 높이를 测定하여 内部標準物質과의 比를 계산하였다.

標準検量線의 作成 및 정밀도와 정확성 實驗—檢量線은 blank尿 1.8ml에 각각 TCP sulfate 20, 40, 80, 120, 160μg을 含有한 수용액 0.2ml를 加하여 2.0ml액이 되게 하고 이중 0.5ml씩 (5, 10, 20, 30, 40μg 含有)를 取하여 檢體製造方法에 記述한대로 추출 분석하였다. 정밀도와 정확성의 實驗을 위하여는 尿 0.5ml에 8, 12, 20, 40μg의 TCP sulfate가 含有되게 하여 위와 동일한 과정으로 추출 분석하였다.

分析方法의 應用—19시간 絶食시킨 雄性의 Sprague Dawley rat(120~130g)에 TCP sulfate 0.4

을로 再結晶하여 470mg(收率 25.4%)의 純粹한 結晶을 일었다. mp 143~146°C(文獻¹²) 145~146°C). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 2,400, 2,500 (+NH₂ stretching), 1580(+NH₂ bending). NMR(CDCl₃) δ; 9.5(2H, broad s, +NH₂), 7.2(5H, m, aromatic H), 1.8~3.2(9H, m, CH₂CH₂CH₂-N-CH₃). 질량 스펙트럼은 Fig. 5 (b)와 같이 trifluoroacetyl 유도체로하여 분자이온 m/e 245가 확인되었다. MPPA 및 반응중 간물질의 가스 크로마토그라피에 의하면 t_R 이 MPPA HCl은 3.8분, N-benzylidenephenoxypropylamine은 11.8분이었고 合成한 MPPA HCl 중에서 不純 피이크는 관찰되지 않았다.

GC分析檢體의 製造方法—檢體製造의 概要是 Fig. 3에 要約하였다. Rat尿의 pH를 測定하고 遠心分離한 후 尿 上澄液 0.45ml와 증류수 0.05ml, 內部標準物質인 MPPA HCl stock soln. (20μg/ml 수용액) 0.5ml, 에칠아세테이트 9ml를 screw cap을 가진 시험관에 넣고 1M carbonate 완충용액(pH 11) 2ml를 넣어 pH를 10.5로 한 후 3분간 vortex하여 추출하고 이중에 칠 아세테이트층 8ml를 다른 시험관에 옮겨 0.5N H₂SO₄ 5ml를 넣고 3분간 vortex한 후 에칠 아세테이트층과 산성층을 分離하여 시험관에 取했다. 수층에 디클로로메탄 5ml와 4N NaOH 2ml를 넣어 다시 3분간 vortex하고 수층을 除去한 디클로로메탄층에 무수 Na₂SO₄를 소량넣어 乾燥한 후 다른 시험관에 용매층 4.5ml를 옮겨 질소 가스로 용매를 모두 날리고 그 残渣에 에칠 아세테이트 0.1ml를 넣어 녹였다. 유도체는 trifluoroacetic anhydride 50μl

Table I—Precision and accuracy in recovery of tranylcypromine added to rat urine.

Amount added to 0.5 ml urine (μg)	Amount recovered (mean \pm SD)	n	RSD (%)	Percentage recovery (mean \pm SD)
8	8.44 \pm 0.35	3	4.15	105.50 \pm 4.38
12	11.07 \pm 0.40	2	3.61	92.25 \pm 3.30
20	19.20 \pm 1.90	2	9.90	94.11 \pm 6.20
40	42.02 \pm 3.38	3	8.04	105.04 \pm 8.46
				100.81 \pm 8.13 (SD)

Calibration curve equation (5~50 μg range); $y = 0.1077x - 0.4223$ ($r^2 = 0.999$, y =peak-height ratio, x =concentration).

Table II—Urinary excretion of tranylcypromine (TCP) after the administration of tranylcypromine sulfate.

Rat number	Amount administered (mg)	Amount detected (μg as TCP sulfate)					Total amount detected over 36hr (μg)	Percent of dose excreted as TCP
		0-6hr	6-12hr	12-24hr	24-30hr	30-36hr		
1	9.7	1174.15	190.30	233.54	39.97	14.48	1652.44	17.03
2	8.7	28.76	162.24	200.87	63.84	0	455.71	5.24
3	8.4	196.98	720.25	192.04	17.90	0	1127.17	13.42
								11.90 \pm 6.04 (SD)

mmol/kg을 물에 녹여 經口投與하고 각각 代謝 cage에 넣어서 Table II에 記載된 시간 간격으로 36시간까지의 尿를 採取하여 위의 分析方法으로 TCP를 定量하였다. BTC의 경우는 0.4m mol/kg 을 소량의 에탄올에 녹인 후 5% CMC용액을 넣어 懸濁液을 만들어 經口投與하고 동일한 방법으로 尿를 採取, 分析하였다.

實驗結果 및 考察

GC分析檢體의 製造—尿中 内因性 妨害物質을 除去하고 GC background base를 낮추어 分析의 選擇性 및 感度를 向上시키기 위하여 역추출 과정을 取하였다. Fig. 4에 보인대로 TCP 및 內部標準物質에 의한 피이크 외에 다른 피이크는 관찰되지 않았다.

1M carbonate 완충용액으로 pH를 10.5로 調整하여 에칠 아세테이트로 추출할때 TCP의 pKa가 8.15인 점으로 보아¹³⁾ free base 상태로 추출이 가능한 것으로 생각되었다.

GC조건에서 TCP 및 內部標準物質의 trifluoroacetyl(TFA) 유도체를 製造함으로써 피이크의 높이가 向上되었으므로 TFA유도체로 分析하는 것이 感度面에서 有利하였다. 實際 사용한 유도체 製造條件에서 TCP 및 MPPA는 GC/MS로 확인한 결과 Fig. 5에 보인 질량 스펙트럼과 같이 분자 이온이 확인되어 N-trifluoroacetyl 유도체가 되었음이 立證되었다. 그리고 最終 TFA유도체를 만든 후 飽和 NaHCO₃ 수용액으로 洗滌하고 에칠 아세테이트층을 取하여 分析하여 보았으나 分析感度面에서 向上이 되지 않았으므로 직접 유도체 製造후 농축하여 分析하였다.

內部標準物質의 選定과 칼립 條件—TCP分析의 內部標準物로서 처음에 3-phenylpropylamine을

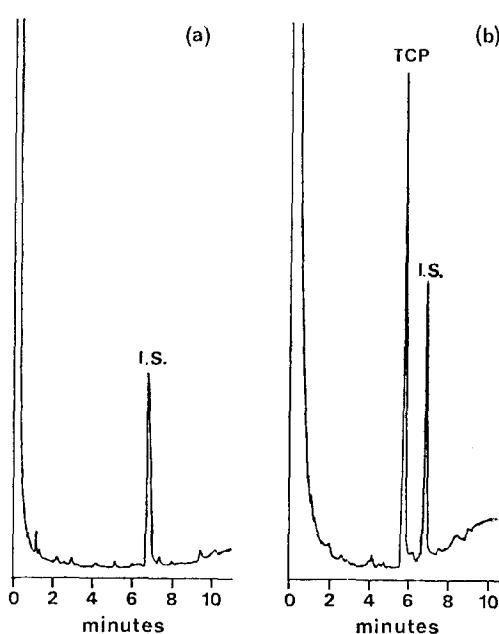


Fig. 4—GC-FID chromatograms of rat urine extracts derivatized with trifluoroacetic anhydride. Chromatogram (a) was from control urine spiked with internal standard. Chromatogram (b) was from rat urine treated with either tranlycypromine sulfate or benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate.

考慮하였으나 2% OV-17, 3% SE-30, Apiezon grease L 등의液相을 사용하는 조건에서 TCP의 TFA유도체와 内部標準物質 유도체의 $t_{R\alpha}$

類似하여 분리가 어려웠다. 이에 비하여 N-methyl-3-phenylpropylamine의 TFA유도체는 3% SE-30칼럼에서 $t_{R\alpha}$ 이 6.6분으로서 $t_{R\alpha}$ 이 5.5분인 TFA-TCP와 분리가 가능하였다. 2% OV-17을 사용하였을 때는 TFA-TCP는 6.5분, TFA-MPPA는 7.2분에서 확인이 되었으나 TFA-TCP의 피크 형태가 3% SE-30 column에서 보다 좋지 않았다.

標準 檢量線의 作成 및 정밀도와 정확성 實驗—檢量線은 TCP sulfate 5~50 μ g 범위에서 内部標準物質과의 피크높이비를 플롯하였을 때 기울기는 0.1077, 절편은 -0.4223이었고 相關係數 r^2 = 0.999로 좋은 상관관계를 보였으며 檢出限界는 2 μ g이었다. 이 標準 檢量線을 이용하여 실제 사용한 尿量인 0.5ml에 TCP sulfate 8, 12, 20, 40 μ g을 넣어 분석한 결과 Table I에 보인대로 회수율이 100.81±8.13(SD)%로서 실제 分析에 이용할 수 있음이 確認되었다.

TCP sulfate 및 BTC投與後 rat 尿中 TCP의 分析—0.4mmol/kg의 TCP sulfate를 投與하여 얻은 尿中 TCP의 量은 Table II에 記述하였다. TCP로의 排泄은 36시간까지 되는 것으로 생각되며 全 投與量의 11.90±6.04(SD)%가 排泄되는 것으로 보인다. Rat에 經口投與하여 얻은 이

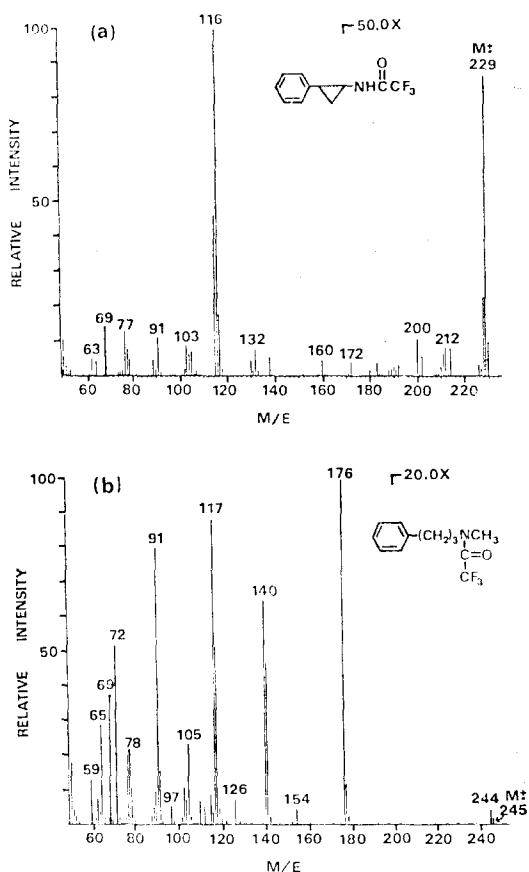


Fig. 5—Electron impact ionization mass spectra of N-trifluoroacetyl derivatives of tranlycypromine (a) and N-methyl-3-phenylpropylamine (b).

Table III—Urinary excretion of tranylcypromine (TCP) after the administration of benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate (BTC).

Rat number	Amount administered (mg)	Amount detected (μg as TCP sulfate)						Total amount detected over 36hr (μg)	Percent of dose excreted as TCP
		0-2hr	2-6hr	6-12hr	12-24hr	24-30hr	30-36hr		
1	13.7	54.20	102.22	86.05	21.98	12.88	0	277.33	2.97
2	13.9	40.43	19.72	38.98	11.38	14.56	0	125.07	1.32
3	14.4	69.19	64.39	24.17	50.63	9.92	9.56	227.86	2.32
4	13.5	55.28	34.33	27.18	15.49	33.68	13.13	179.09	1.95
5	13.1	104.64	57.10	27.08	17.27	11.16	14.56	231.81	2.59
2.23 \pm 0.63(SD)									

결과는 사람에 30mg 經口投與하여 24시간 동안의 尿를 分析한 결과 2% 이하가 TCP로 排泄된다는 報告⁹⁾와는 相異하였다.

BTC의 경우 投與藥物의 純度는 TLC와 GC(Fig. 1)에 의하여 確立하였으며 BTC의 TFA-유도체를 GC/MS로 分析한 결과 분자이온은 볼 수 없었으나 전체 fragmentation 經路로 보아 TFA-BTC임을 확인할 수 있었다.

BTC는 藥理效果가 TCP에 비하여 우수하다는 報告가 있었고⁵⁾ BTC의 TCP로의 生體內 轉換은 著者 등에 의하여 報告되었기 때문에⁶⁾ 어느 정도의 TCP가 rat의 尿에 排泄되는지를 分析하는 것은 의미가 있다 할 것이다. Table Ⅲ에 보인대로 TCP로의 排泄은 36시간에 걸쳐 있었으며 이것은 TCP sulfate의 投與時와 類似하였으나 TCP로의 排泄量은 2.23 \pm 0.63(SD)%로서 훨씬 감소되었다. 이것은 BTC의 經口投與後의 吸收量과도 관계가 있겠으며, 또는 BTC가 전부 TCP로 代謝되는 것이 아니고 BTC가 그 자신의 代謝經路로 들어가 代謝物로 되었을 가능성도 있음을 의미한다. 실제로 ETC(ethyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate)의 경우는 rat尿中에 arylhydroxy-ETC가 代謝物質로서 排泄되는 것이 著者 등의 연구실에서 확인되었다(미 발표 결과). 그러나 BTC의 MAO 抑制作作用이 TCP보다 큰 이유는 BTC가 選擇的으로 腦의 수용체 部位로 移送되어 그곳에서 TCP로 轉換됨과 함께 수용체部位의 TCP濃度를 높일 수 있는 것으로 생각할 수 있다. 이러한 점에서 ETC를 사용하여 실험한 것과 같이⁷⁾ BTC投與後 腦中の TCP濃度를 측정함이 유리하다고 생각되나 著者 등이 확립한 分析條件에서는 이것이 感度面에서 불가능하였다. 또한 0.5N H₂SO₄를 사용하여 TCP를 역추출 후 남은 에칠 아세테이트 층을 이용하여 BTC자체의 定量도 시도하였으나 BTC를 經口投與한 후 尿中の BTC를 定量的으로 分析하기에는 感度面에서 가능하지 않음이 確認되었다.

結論

Rat尿中 tranylcypromine의 GC-FID分析法을 확립하기 위한 研究로부터 다음의 결과를 얻었다.

- 1) 内部標準物質로서 N-methyl-3-phenylpropylamine을 사용하였고 역추출 과정후 trifluoroacetyl 유도체로 하여 3% SE-30으로 분석하여 分析의 選擇性과 感度를 向上시킬 수 있었다.
- 2) 0.5ml의 尿中 tranylcypromine sulfate로 5~50 μg 범위에서 作成된 標準 檢量線은 直線性을 보였고 檢出限界는 2 μg 이었다. 8~40 μg 濃度 범위에서 측정한 회수율은 100.81 \pm 8.13(SD)%이었다.

3) 0.4mmol/kg의 tranylcypromine sulfate 및 benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate를 rat에 經口投與하여 36시간동안의 尿를 분석한 결과 tranylcypromine으로 排泄되는 배설률은 각각 11.90 ± 6.04 (SD)과 2.23 ± 0.63 (SD)%이었다.

本研究는 1983~1985年度 韓國科學財團 研究費의 一部로 수행되었음.

文 獻

1. G.I. Kang, Mechanism of the monoamine oxidase inhibition. *Yakhak Hoeji* 27, 321 (1983).
2. C.P. Paech, J.I. Salach and T.P. Singer, Suicide inhibition of monoamine oxidase by trans-phenylcyclopropylamine. *J. Biol. Chem.* 255, 2700 (1980).
3. R.B. Silverman, Mechanism of inactivation of monoamine oxidase by trans-2-phenylcyclopropylamine and the structure of the enzyme inactivation adduct. *J. Biol. Chem.* 258, 14766 (1983).
4. G.I. Kang and S.Y. Chung, Identification of N-acetyl and hydroxylated N-acetyl tranylcypromine from tranylcypromine-dosed rat urine. *Arch. Pharm. Res.* 7, 65 (1984).
5. C.L. Zirkle, C. Kaiser, D.H. Tedeschi and R.E. Tedeschi, 2-Substituted cyclopropylamine. II. effect of structure upon monoamine oxidase inhibitory activity as measured *in vivo* by potentiation of tryptamine convulsion. *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 1265 (1962).
6. G.I. Kang and S.Y. Chung, Biotransformation of benzyl trans-2-phenylcyclopropanecarbamate to tranylcypromine in rat. *Arch. Pharm. Res.* 7, 141 (1984).
7. G.B. Baker, R.T. Coutts, A.J. Nazarali, T.J. Danielson and M. Rubens, Carbamate prodrugs of phenylethylamine; A neurochemical investigation. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 27, 523 (1984).
8. P. Turner, J.H. Young and E.F. Scowen, Fluorimetric detection of tranylcypromine in urine. *J. Pharm. Pharmc.* 18, 550 (1966).
9. R.C. Baselt, C.B. Stewart and E. Shaskan, Determination of serum and urine concentration of tranylcypromine by electron capture gas-liquid chromatography. *J. Anal. Toxicol.* 1, 215 (1977).
10. D.G. Calverley, G.B. Baker, R.T. Coutts and W.G. Dewhurst, A method for measurement of tranylcypromine in rat brain regions using gas chromatography with electron capture detection. *Biochem. Pharmacol.* 30, 861 (1981).
11. C. Kaiser, B.M. Lester and C.L. Zirkle, 2-Substituted cyclopropylamine. I. derivatives and analogs of 2-phenylcyclopropylamine. *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 1243 (1962).
12. C. Kaiser, A. Burger, L. Zirngibl, C.S. Davis and C.L. Zirkle, N-Substituted derivatives of 2-phenylcyclopropylamines. Ring-opening reaction of 2-phenylcyclopropane derivatives. *J. Org. Chem.* 27, 768 (1962).
13. G.I. Kang and S.Y. Chung, Apparent pKa and partition coefficient of tranylcypromine. *Yakhak Hoeji* 28, 293 (1984).