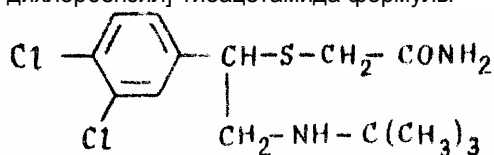


Изобретение относится к способу получения нового соединения [α-(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетамида формулы



или его солей, которые могут быть использованы в терапии в качестве антидепрессантов и как средства, повышающие аппетит.

В литературе описано получение вторичных аминов взаимодействием первичного амина с алкил-галогенидами, преобразование спиртов в хлорпроизводные с помощью хлористого тионила, получение тиоэфиров взаимодействием галогенидов с серусодержащими соединениями и получение амидов из аммиака и карбонильных соединений.

Задачей изобретения является разработка способа получения новых производных из класса α-аминометилбензилтиоуксусной кислоты, которые бы обладали большей активностью, а именно фумарат [α-(изо-пропиламинометил)-3,4-дихлор-бензил]-тиоацетамида, использующийся по тому же назначению.

Поставленная задача решается согласно способа получения указанного соединения или его солей, который основан на известных реакциях.

Способ осуществляют следующим образом.

1-(3,4-Дихлорфенил)-2-бромэтанол подвергают взаимодействию с трет-бутиламином, полученный аминспирт обрабатывают хлористым тионилем до хлораминопроводного, которое конденсируют с метилтиогликолатом и образующий при этом эфир подвергают аммонолизу и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

Пример. Получение хлоргидрата [α-(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлор-бензил]-тиоацетамида.

1. Получение хлоргидрата 2-(трет-бутиламино)-1-(3,4-дихлорфенил)этанола.

60г (0,22моль) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-бромэтанола в растворе в 20мл этанола добавляются к раствору 80мл третичного бутиламина в 200мл этанола. После 48ч при 20°C и 3ч с обратным холодильником осуществляют выпаривание досуха под вакуумом, возобновляют операцию с NaOH N, извлекают в эфире, извлекают его с HCl 2N, осаждают с концентрированной NaOH, обезвоживают, промывают с водой, сушат. Получают основание (Т.пл. = 210 - 211°C) с выходом 80%, основание в растворе в этилацетате преобразуется количественно в хлоргидрат добавлением солянокислого этанола (Т.пл. = 210 - 211°C).

2. Получение хлоргидрата 2-(трет-бутиламино)-1-(3,4-дихлорфенил)-1-хлорэтана.

29,85г (0,1моль) полученного по п.1 хлоргидрата в 120мл CH₂Cl₂ обрабатывают с 20мл SOCl₂ в 50мл CH₂Cl₂. После 5ч с обратным холодильником и выстаивания в течение ночи, обезвоживают, промывают в эфире, просушивают и получают хлорпроизводное (Т.пл. = 236 - 238°C) с количественным выходом.

3. Получение хлоргидрата [α-трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетата метила.

Смешивают без нагревания 4,4г (0,192г-атом) натрия в 250мл метанола, затем 10мл (0,1моль) метилтиогликолята и 30,5г (0,096моль) хлоргидрата полученного по п. 2 хлорпроизводного. После 1/2ч при 20°C нагревают в течение 3ч с обратным холодильником. Фильтруют NaCl, выпаривают фильтрат под вакуумом, повторяют операцию в эфире, промывают с водой, извлекают с 100мл HCl, осаждают без нагревания с концентрированной NaOH, извлекают с эфиром, промывают с водой, сушат, фильтруют, подкисляют с солянокислым этанолом, обезвоживают, промывают с эфиром и этилацетатом и сушат. Получают хлор-гидрат эфира (Т.пл. = 154 - 155°C) с выходом 68%.

4. Получение хлоргидрата [α-(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетамида.

15,9г (0,04г) хлоргидрата, полученного по п.3 в растворе в 200мл метанола, обрабатывают с 60мл 28% - ного аммиака.

После 24ч в контакте выпаривают спирт, добавляют 50мл HCl, фильтруют на угле, осаждают с концентрированной NaOH, извлекают с эфиром, сушат, фильтруют и подкисляют с солянокислым этанолом, обезвоживают, промывают с этилацетатом и повторно кристаллизуют в ацетоне.

Получают соединение с выходом 42%. Это порошок белого цвета, растворимый в воде и спиртах, нерастворимый в эфире, этилацетате и плавится при температуре 176°C.

Ниже приведены фармакологические и токсикологические результаты, показывающие преимущества предлагаемого соединения (I) по изобретению по сравнению с известным (II).

Токсичность.

Исследование острой токсичности проведено на мышах подкожно.

Соединение I.

Нет смертельных случаев при 128мг/кг. При 256мг/кг наблюдают конвульсии, вызывающие смерть за 15мин (три животных из трех).

Соединение II.

Нет смертельных случаев при 256мг/кг, но наблюдаются конвульсии у одной мыши из трех. При 512мг/кг отмечают успокоение, затем конвульсии, вызывающие смерть (три животных из трех).

Соединение II в лучшем случае дважды менее токсично, чем соединение I.

Антагонизм гипотермии, вызванных аморфином, резерпином и оксотренином у мыши (введение подкожно испытываемых соединений).

	Соединение I	Соединение II
Аморфин 16 мг/кг	1 мг/кг+++	32 мг/кг+
Резерпин 2,5 мг/кг	1 мг/кг+	32 мг/кг+
Оксотренин 0,5 мг/кг	1 мг/кг+	32 мг/кг+

(В этих выводах эффект "+" соответствует началу эффекта, тогда как эффект "+++" - очень четкий эффект).

Эти результаты показывают активность соединения I при дозах в 32 раза более слабых, чем соединение II в этих испытаниях, которые являются обычными испытаниями для выявления антидепрессивного эффекта.

Воздействие на поведение отчаяния.

Полчаса спустя после введения подкожно испытуемого продукта помещают партиями по шесть мышей в вырытой яме, заполненной водой. Определяют снижение неподвижности под действием испытуемого продукта.

	Соединение	
	(I)	(II)
Минимальная доза, снижающая продолжительность неподвижности, мг/кг	4	32

Результаты показывают эффект соединения I при дозах в 8 более слабых в этом испытании, которое подтверждает антидепрессивный эффект.

Воздействие на сон барбитурами.

Полчаса спустя после применения подкожно в брюшину испытываемого продукта партиям мышей вводили барбитал (220мг/кг).

Определяют минимальную дозу, которая снижает продолжительность сна с барбиталом.

	Соединение	
	(I)	(II)
Минимальная доза, мг/кг	4	32

Это испытание показывает стимулирующий эффект при дозе 4мг/кг для предлагаемого соединения, которое способствует приему пищи у животных и может следовательно использоваться для повышения аппетита у человека и животного.

Проводят исследование на крысе по воздействию предлагаемого соединения на прием пищи.

Для исследования используют крыс самцов Sprague Dawley в возрасте 90дн и весящих в среднем 374г в первый день измерений. Этим крыс помещают в отдельные клетки за 22 дня до начала измерений. Животные питаются ad libitum по режиму Экстралабо M20 и постоянно имеют воду, сколько хотят. Животные выдерживаются при световом цикле, включающем 8ч темноты и 18ч света. Испытуемое соединение в физиологическом растворе (NaCl при 9/1000), а также плацебо, образованное физиологическим раствором, предписывается для приема интраперитонеально в объеме 1мл/кг.

Результаты анализируются в зависимости от времени изменения приема пищи, %, от приема пищи с плацебо.

При использовании предлагаемого соединения увеличивается прием пищи в 7 - 11 раз по сравнению с известным.