



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) **UA** (11) **26311** (13) **C1**
(51) **C 07 C 323/60// F 61 K 31/16**ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ [α-(ТРЕТ-БУТИЛАМІНОМЕТИЛ)-3,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛ]-ТІОАЦЕТ-
АМІДУ АБО ЙОГО СОЛЕЙ

1

2

(20) 93003293, 28.10.93

(21) 4830498/SU

(22) 25.06.90

(24) 30.08.99

(31) 8908480

(32) 26.06.89

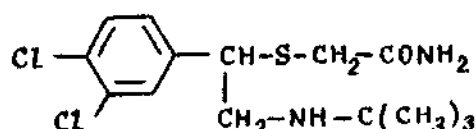
(33) FR

(46) 30.08.99. Бюл. № 5

(56) ЕП № 158545, кл. C 07 C 149/00,
1984.

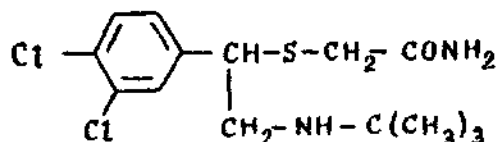
(72) Луї Лафон (FR)

(73) Лаборатуар Л.Лафон (FR)

(57) Способ получения [α-(трет-бутиламино-
метил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетамида
формулы

или его *солей, о т л и ч а ю щ и й с я
тем, что 1-(3,4-дихлорфенил)-2-бромэтанол
подвергают взаимодействию с тре-
тичным бутиламинол, полученный амина-
спирт обрабатывают хлористым тионилем
до хлораминопериодического, которое кон-
денсируют с метилтиогликолатом, и обра-
зующийся при этом эфир подвергают а-
монолизу и выделяют целевой продукт в
свободном виде или в виде соли.

Изобретение относится к способу по-
лучения нового соединения [α-(трет-бути-
ламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацета-
мида формулы



или его солей, которые могут быть ис-
пользованы в терапии в качестве анти-
депрессантов и как средства, повышаю-
щие аппетит

В литературе описано получение вто-
ричных аминов взаимодействием первич-
ного амина с алкил-галогенидами, преоб-
разование спиртов в хлорпроизводные с
помощью хлористого тионила, получение

тиоэфиров взаимодействием галогенидов
с серосодержащими соединениями и по-
лучение амидов из аммиака и карбониль-
ных соединений.

Задачей изобретения является разра-
ботка способа получения новых произ-
водных из класса α-аминометилбензил-
тиоуксусной кислоты, которые бы облада-
ли большей активностью, а именно фу-
мат [α-(изо-пропиламинометил)-3,4-ди-
хлор-бензил]-тиоацетамида, использующий-
ся по тому же назначению.

Поставленная задача решается сог-
ласно способу получения указанного сое-
динения или его солей, который основан
на известных реакциях.

Способ осуществляют следующим об-
разом.

(19) **UA** (11) **26311** (13) **C1**

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

П р и м е р. Получение хлоргидрата $[\alpha$ -(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетамида.

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

60 г (0,22 моль) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-бромэтанола в растворе в 20 мл этанола добавляются к раствору 80 мл третичного бутиламина в 200 мл этанола. После 48 ч при 20°C и 3 ч 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. = 111°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.

29,85 г (0,1 моль) полученного по п.1 хлоргидрата в 120 мл CH_2Cl_2 обрабатывают с 20 мл SOCl_2 в 50 мл CH_2Cl_2 . После 5 ч 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 $[\alpha$ -(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетата метила.

Смешивают без нагревания 4,4 г (0,192 г-атом) натрия в 250 мл метанола, затем 10 мл (0,1 моль) метилтиогликолята и 30,5 г (0,096 моль) хлоргидрата полученного по п.2 хлорпроизводного. После 1/2 ч при 20°C нагревают в течение 3 ч с обратным холодильником. Фильтруют NaCl, выпаривают фильтрат под вакуумом, повторяют операцию в эфире, промывают с водой, извлекают с 100 мл 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 $[\alpha$ -(трет-бутиламинометил)-3,4-дихлорбензил]-тиоацетамида.

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

После 24 ч в контакте выпаривают спирт, добавляют 50 мл 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 128 мг/кг. При 256 мг/кг наблюдают конвульсии, вызывающие смерть за 15 мин (три животных из трех).

Соединение II.

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

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

Антагонизм гипотермий, вызванных аморфином, резерпином и оксотреморином у мыши (введение подкожно испытуемых 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+
Оксотреморин 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 под кожу 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 под кожу в брюшину испытуемого продукта партиям мышей вводили барбитал (220 мг/кг).

Определяют минимальную дозу, которая снижает продолжительность сна с барбиталом.

Соединение

(I) (II)

Минимальная доза, мг/кг

4 32

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

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

15 Для исследования используют крыс самцов Sprague Dawley в возрасте 90 дн и весящих в среднем 374 г в первый день измерений. Этих 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 8 ч темноты и 16 ч света. Испытуемое соединение в физиологическом растворе (NaCl при 9/1000), а также плацебо, образованное физиологическим раствором, предписывается для приема интраперитонеально в объеме 1 мл/кг.

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

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

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 501

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

