

NOI N-(2-DIALCHILAMINOETIL)-BENZANILIDE CU POTENȚIALĂ
ACȚIUNE ANTIPSIHOTICĂNEW -(2-DIALKYLAMINOETHYL)-BENZANILIDES WITH POTENTIAL
ANTIPSHYCHOTIC ACTIONDiana Camelia Nuță¹, Simona Negreș¹, Anca Buzescu¹, Sergiu Parii²,
Carmen Limban¹, Cornel Chiriță¹¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” Facultatea de Farmacie, București, România² Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova**Obiectivul studiului**

Scopul acestui studiu a fost sinteza, caracterizarea fizico-chimică, determinarea toxicității și cercetarea efectului antipsihotic al unor noi compuși din clasa N-(2-dialchilaminoetil)benzanilidelor, știind că benzamidele reprezintă o clasă importantă de agenți antipsihotici atipici cu mare afinitate pentru receptorii dopaminergici D2.

Material și metode

Compușii au rezultat în urma unei sinteze în 3 etape, care constă într-o reacție de alchilare a unor amine aromatice cu clorhidrat de N-(2-cloretil)-N,N-dialchilamină, folosind ca mediu de reacție toluenul anhidru și captator de hidracid, carbonatul de sodiu, urmată de reacția anilinelor intermediare cu diferite cloruri ale acizilor aromatici printr-o reacție de condensare Scotten-Baumann, desfășurată în toluen anhidru, în prezența trietilaminei. Amidele rezultate se transformă în clorhidrați prin tratarea lor cu soluție eterică de HCl la rece. Compușii finali, obținuți sub formă de clorhidrați, au fost caracterizați prin proprietățile lor fizice și spectrale (IR, RMN). Pentru determinarea toxicității acute a fost folosită metoda “up and down” care permite o estimare a intervalului în care se găsește DL50, iar pentru cercetarea acțiunii antipsihotice a benzanilidelor nou-sintetizate, am utilizat testului actometriei și testului platformei la animale cu sindrom hiperdopaminergic indus prin administrare de selegilină.

Rezultate

Au fost sintetizate și analizate patru noi N-(2-dialchilaminoetil)-benzanilide (clorhidrați), care au

fost caracterizate fizico-chimic și spectral, punându-se în evidență identitatea și puritatea acestor compuși:

N-(2-dietilaminoetil)-N-(3-clorofenil)-4-metilbenzamidă (clorhidrat) (C1)

N-(2-dimetilaminoetil)-N-(3-clorofenil)-2-clorobenamidă (clorhidrat) (C2)

N-(2-dimetilaminoetil)-N-(3-trifluorometilfenil)-benzamidă (clorhidrat) (C3)

N-(2-dietilaminoetil)-N-(2,6-dimetilfenil)-3-fluoro-5-trifluorometilbenzamidă (clorhidrat) (C4)

Valorile DL50 înregistrate au variat între 130,29 mg/kg și 274 mg/kg.

Dintre compușii investigați, se constată că **C2**, **C3** și **C4** protejează animalele față de stimularea prin selegilină. La doza administrată, hiperactivitatea motorie indusă de selegilină este antagonizată semnificativ de către compusul **C3**. Efectul selegilinei asupra curiozității și capacității de explorare este antagonizat de către toți cei trei compuși.

Concluzii

Compușii sintetizați și testați dovedesc că au un profil molecular favorabil apariției efectului antipsihotic, dovedindu-se benefică substituția cu grupe CF₃ la o distanță de trei atomi de față de grupa amidică, asemănător antipsihoticelor clasice din clasa fenotiazinelor, trifluperazina și triflupromazina. În plus se confirmă și prin testele efectuate că grupa trifluorometil potențează în general acțiunea farmacologică a substanțelor medicamentoase din clasa antipsihoticelor.

Studiile au fost finanțate prin contractul 13/23.12.2013 din competiția „N. Testemițanu”.