CH 636 339 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 103/22
C 07 C 103/76

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **636 339**

(21) Gesuchsnummer: 10938/79

(62) Teilgesuch von: 10392/75

(22) Anmeldungsdatum: 08.08.1975

(30) Priorität(en): 09.08.1974 GB 35279/74

(24) Patent erteilt: 31.05.1983

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.05.1983

(73) Inhaber:
The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)

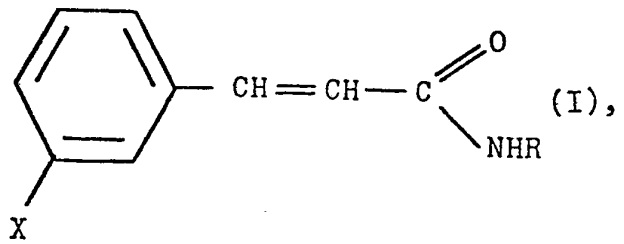
(72) Erfinder:
Eugene Michael Grivsky, Chapel Hill/NC (US)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von Zimtsäureamiden.

(57) Neue Zimtsäureamide der Formel I, worin X Chlor, Brom oder Jod und R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, vorausgesetzt, dass R nicht Wasserstoff ist, wenn X Chlor bedeutet, werden hergestellt, indem man einen entsprechend substituierten Zimtalkohol oder einen entsprechend substituierten Zimtaldehyd in Gegenwart von Nickelperoxyd in einem inerten flüssigen Medium und bei einer Temperatur unterhalb 10°C mit einer Verbindung der Formel $R-NH_2$ umsetzt.

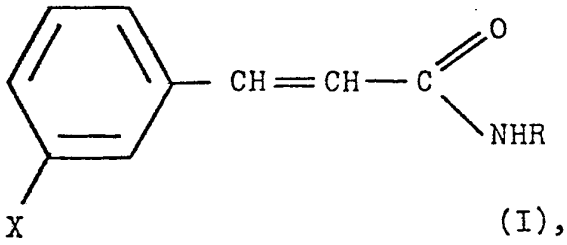
Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch antikonvulsive Wirksamkeit aus und können als Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Krampfzuständen bei Menschen und Säugetieren verwendet werden.



(I),

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Zimtsäureamiden der Formel I

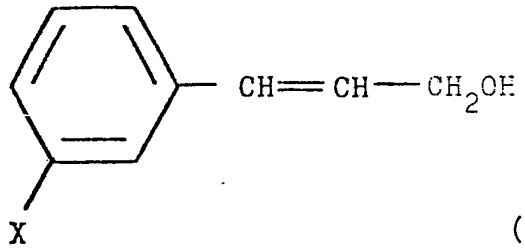


(I),

worin

X Chlor, Brom oder Jod; und

R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, vorausgesetzt, dass R nicht Wasserstoff ist, wenn X Chlor bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Alkohol der Formel II



(II)

in Gegenwart von Nickelperoxyd in einem inerten flüssigen Medium und bei einer Temperatur unterhalb 10 °C mit einer Verbindung der Formel IV

$$R\text{–}NH_2 \qquad (IV)$$

umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Chlor, Brom oder Jod und R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, herstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Brom und R Wasserstoff bedeuten, herstellt.

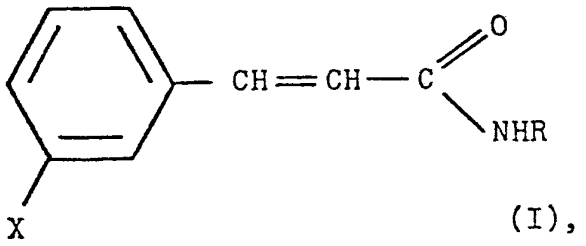
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Brom und R Äthyl bedeuten, herstellt.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein trans-Zimtsäureamid der Formel I herstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das trans-Zimtsäureamid der Formel I, worin X Brom und R Äthyl bedeuten, herstellt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als inertes flüssiges Medium Äther, Benzol, Tetrahydrofuran oder einen niedrig siedenden Kohlenwasserstoff aus Erdölfraktionen verwendet.

8. Verfahren zur Herstellung von Zimtsäureamiden der Formel I

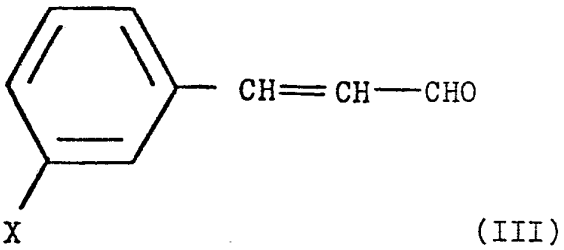


(I),

worin

X Chlor, Brom oder Jod; und

R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, vorausgesetzt, dass R nicht Wasserstoff ist, wenn X Chlor bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Aldehyd der Formel III



(III)

in Gegenwart von Nickelperoxyd in einem inerten flüssigen Medium und bei einer Temperatur unterhalb 10 °C mit einer Verbindung der Formel IV

$$R\text{–}NH_2 \qquad (IV)$$

umsetzt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Chlor, Brom oder Jod und R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, herstellt.

10. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Brom und R Wasserstoff bedeuten, herstellt.

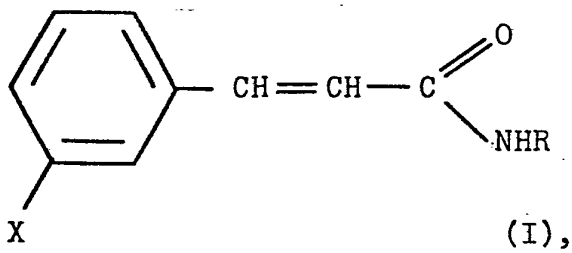
11. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin X Brom und R Äthyl bedeuten, herstellt.

12. Verfahren nach einem der Patentansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man ein trans-Zimtsäureamid der Formel I herstellt.

13. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das trans-Zimtsäureamid der Formel I, worin X Brom und R Äthyl bedeuten, herstellt.

14. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als inertes flüssiges Medium Äther, Benzol, Tetrahydrofuran oder einen niedrig siedenden Kohlenwasserstoff aus Erdölfraktionen verwendet.

Es wurde gefunden, dass sich Zimtsäureamide der Formel I



(I),

worin

X Chlor, Brom oder Jod; und

R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, durch antikonvulsive Wirksamkeit bei Säugetieren auszeichnen. Dies konnte durch ihre Wirkungen bei Verabreichung an Mäuse mit Hilfe bewährter pharmakologischer Testmethoden gezeigt werden. Diese Testmethoden sind:

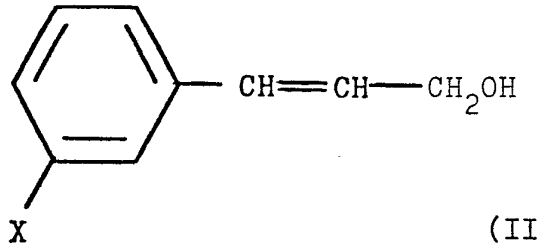
1. Maximal-Electroshock-Test (MES) nach Woodbury und Davenport [Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 92 (1952) 97–107] bei Mäusen;

2. Metrazol-Seizure-Test (MET) nach Swinyard, Brown und Goodman [J. Pharmacol. Exp. Therap. 106 (1952) 319–330] bei Mäusen.

Von den oben beschriebenen Verbindungen der Formel I sind diejenigen mit der trans-Konfiguration bevorzugt. Von den Verbindungen der Formel I zeichnet sich diejenige, bei der R Äthyl und X Brom bedeuten, durch eine hervorragende antikonvulsive Wirksamkeit in beiden der oben genannten Tests aus. Andere Beispiele für Verbindungen der Formel I sind:

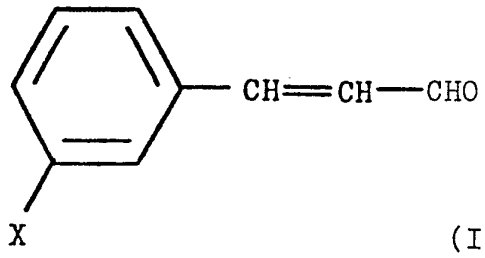
3-Brom-N-methylzimtsäureamid;
3-Brom-N-n-propylzimtsäureamid;
3-Brom-N-isopropylzimtsäureamid;
3-Chlor-N-methylzimtsäureamid;
3-Chlor-N-äthylzimtsäureamid;
3-Chlor-N-n-propylzimtsäureamid.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man einen Alkohol der Formel II



(II)

oder einen Aldehyd der Formel III



(III)

in Gegenwart von Nickelperoxyd in einem inerten flüssigen Medium und bei einer Temperatur unterhalb 10 °C mit einer Verbindung der Formel IV

$$R\text{–}NH_2 \qquad (IV)$$

umsetzt. Als inertes flüssiges Medium kommen z.B. Äther, Benzol, Tetrahydrofuran sowie niedrig siedende Kohlenwasserstoffe aus Erdölfraktionen in Betracht.

Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung oder Prophylaxe von Konvulsionen bei Säugetieren, wie Mäusen, Hunden und Katzen, und, was besonders wichtig ist, bei Menschen verwendet werden. Sie können insbesondere zur Behandlung von Grand mal, Petit mal, psychomotorischer Epilepsie und Anfällen photogener Epilepsie (im Englischen: focal seizures) verwendet werden, wobei die tägliche Dosis in der Regel 2 bis 200 mg/kg Körpergewicht beträgt. Die optimale Dosis hängt natürlich von der Art der eingesetzten Verbindung, dem Zustand des Patienten und der Verabreichungsart ab; die bevorzugte Dosis liegt jedoch im Bereich von 20 bis 60, insbesondere von 30 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Verabreichung der erforderlichen Tagesdosis erfolgt bevorzugt in drei Einzelgaben. Eine vorteilhafte Verabreichungsform stellen beispielsweise Tabletten dar, von denen jede 100 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I enthält.

Zur Verwendung in der Medizin können die Verbindungen der Formel I als reine chemische Substanz eingesetzt werden. Doch ist es zu bevorzugen, sie zusammen mit einem geeigneten Trägerstoff in Form einer pharmazeutischen Zubereitung anzubieten. Der Trägerstoff muss selbstverständlich annehmbar sein, d.h. er muss mit den anderen Bestandteilen der Zubereitung verträglich sein und ausserdem keinen schädigenden Einfluss auf die Resorption der Zubereitung ausüben. Der Träger kann in fester oder flüssiger Form oder als Gemisch von festen und flüssigen Substanzen vorliegen. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise zu Einheitsdosen formuliert, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Cachets für die orale Verabreichung, oder in Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung. Ausserdem können noch andere pharmazeutisch aktive Substanzen in diesen Zubereitungen enthalten sein. Die Formulierung kann in jeder in der Pharmazie üblichen Art vorgenommen werden und beruht im allgemeinen auf der Vermischung der Komponenten. Einheitsdosen für die orale, rektale oder parenterale Verabreichung (siehe unten) enthalten zweckmässigerweise eine Verbindung der Formel I in einer Menge von 100 bis 500 mg.

Für die parenterale Verabreichung (durch intramuskuläre oder intraperitoneale Injektion) können die Verbindungen in Form von Einheits- oder Vielfachdosen, welche in geeigneten Behältern in wässrigen oder nichtwässrigen Injektionslösungen enthalten sind, formuliert werden. Diese Lösungen können ausserdem Antioxydantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Substanzen, welche die Zubereitungen isotonisch mit dem Blut machen, enthalten. Ausserdem können die Verbindungen in Form wässriger oder nichtwässriger Suspensionen vorliegen, sofern Suspendier- und Verdickungsmittel ebenfalls zugegeben werden können. Trockenampullen zu Sofortzubereitungen der Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten oder Tabletten, welche Verdünnungsmittel, Dispergiermittel und oberflächenaktive Substanzen sowie Bindemittel und Schmiermittel enthalten können, hergestellt werden.

Es wird angenommen, dass die oben beschriebenen Verbindungen der Formel I neu sind, mit der Ausnahme derjenigen, worin X Chlor und R Wasserstoff bedeuten. Diese Verbindung ist in der Literatur [Chemical Abstracts 72 (1970) 21696] als Zwischenprodukt zur Synthese von Derivaten davon beschrieben; Hinweise auf eine pharmakologische Aktivität finden sich jedoch an dieser Stelle nicht.

Die in der Literatur beschriebenen nichtsterilen Mischungen, die reine Lösungen oder Suspensionen dieser bekannten Verbindung darstellen, zur Verwendung bei der Synthese und/oder Isolierung der Verbindung zählen selbstverständlich nicht zu den pharmazeutischen Zubereitungen, wie sie im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beschrieben worden sind. Diese Zubereitungen sind lediglich solche Lösungen oder Suspensionen der bekannten Verbindung zuzurechnen, welche für den beabsichtigten Rezipienten annehmbar sind und ausserdem wenigstens eine andere pharmazeutisch annehmbare Substanz enthalten.

Das folgende Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel

3-Bromzimtsäureäthylamid

Eine Suspension von 9,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Äther wird durch Durchblasen von trokkenem Stickstoff gründlich gereinigt. Zu der Suspension, in der eine Temperatur von 10 °C aufrechterhalten wird, fügt man im Laufe einer Stunde tropfenweise unter Rühren 24,5 g 3-Bromzimtsäurechlorid in 200 ml trockenem Äther hinzu. Nach Beendigung der Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch bei 10 bis 15 °C während 3 bis 4 Stunden. Das überschüssige Reduktionsmittel wird sorgfältig durch Zugabe von 5 ml Äthanol zersetzt, worauf das Reaktionsgemisch mit 50 ml wässriger Kaliumnatriumtartratlösung gesättigt wird.

Der resultierende weisse Feststoff wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die ätherische Waschflüssigkeit wird mit der ätherischen Schicht des Reaktionsgemisches vereinigt. Die wässrige Phase wird mit Äther gewaschen, worauf die ätherischen Lösungen vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft werden. Man erhält 16,7 g trans-3-Bromzimtalkohol in Form eines Öls.

Zu einer Lösung von 5,4 g trans-3-Bromzimtalkohol und 22,5 g Äthylamin in 400 ml trockenem Äther fügt man im Laufe von etwa einer Stunde bei −20 bis −25 °C frisch bereitetes Nickelperoxyd [Nakagawa et al. J. Org. Chem. 27 (1962) 1597] in kleinen Mengen unter Rühren hinzu. Danach rührt man das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden bei −20 bis −25 °C. Das überschüssige Nickelperoxyd wird durch Filtrieren entfernt und mit Methanol gewaschen. Die methanolische Waschflüssigkeit wird zu der ätherischen Lösung hinzugefügt, worauf die vereinigten Lösungen unter vermindertem Druck eingedampft werden. Der verbleibende ölige Rückstand wird gründlich mit Pentan gewaschen und anschliessend in 20 ml Äthanol gelöst. Zu der äthanolischen Lösung werden 75 ml Pentan hinzugefügt, worauf langsam die Kristallisation des Produktes einsetzt. Das Produkt wird aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch (10 ml/200 ml) umkristallisiert. Man erhält trans-3-Bromzimtsäureäthylamid, Fp. 88 bis 89 °C.

In analoger Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:
3-Bromzimtsäureisopropylamid, Fp. 85 bis 86 °C;
3-Bromzimtsäuremethylamid, Fp. 147 bis 147,5 °C;
3-Chlorzimtsäureäthylamid, Fp. 87 bis 88 °C;
3-Jodzimtsäureäthylamid, Fp. 116 bis 117 °C;
3-Chlorzimtsäuremethylamid, Fp. 124 bis 125 °C;
3-Chlorzimtsäurepropylamid, Fp. 78 bis 79 °C;
3-Bromzimtsäurepropylamid, Fp. 84 bis 85 °C;
3-Bromzimtsäureamid, Fp. 107 bis 108 °C;
3-Jodzimtsäureisopropylamid, Fp. 109 bis 110 °C;
3-Jodzimtsäureamid, Fp. 134 bis 135 °C.

Bestimmung der pharmakologischen Eigenschaften

Bei dem oben erwähnten pharmakologischen MES-Test wies das trans-3-Brom-N-äthylzimtsäureamid eine orale ED_{50} bei Mäusen und Ratten von 80 mg/kg bzw. 26 mg/kg auf.

Die krampflösende Wirkung wurde bei Mäusen mittels des oben erwähnten «Maximal-Electroshock-Tests» (MES) nach Woodbury und Davenport unter Verwendung von Hornhaut-Elektroden und einem «Wahlquist Electroshock Stimulator Model E» (hergestellt von Wahlquist Instrument Co., Salt Lake City, Utah) bestimmt.

trans-3-Brom-N-äthylzimtsäureamid wurde in 0,5%iger wässriger Methylcellulose mittels Homogenisieren in einer Gewebe-Homogenisierungs-Vorrichtung derart suspendiert, dass mindestens 51% der Teilchen eine Grösse von weniger als 5 µ und mindestens 87% der Teilchen eine Grösse von weniger als 20 µ aufwiesen, wobei Konzentrationen von 5, 7,5, 10, 15 und 20 mg der Verbindung pro ml Methylcelluloselösung resultierten. Die männlichen Mäuse, JCR Blue Spruce, mit einem Durchschnittsgewicht von 22 g, wurden in sechs Gruppen von jeweils zehn Mäusen eingeteilt. Die trans-3-Brom-N-äthylzimtsäureamid-Suspensionen wurden eine Stunde vor dem Test oral (per os) durch direkte Einspritzung in den Magen der Mäuse verabfolgt. Die Kontroll-Mäuse erhielten ein äquivalentes Volumen einer wässrigen 0,57%igen Methylcellulose per os ebenfalls eine Stunde vor dem Test.

Während 0,2 Sekunden wurde ein Strom von 50 mA auf die Hornhaut der Mäuse appliziert und die zwischen dem Anwenden des Elektroschocks und die nach der krampfartigen Streckung des Hinterbeines erreichte Grösse des Hinterbeinstreckmuskels vergangene Zeit gemessen und als Latenz der Hinterbeinstreckung registriert. Die Tiere, bei denen die Hinterbeinstreckmuskel-Komponente der Verkrampfung blockiert war, wurden als geschützt («p») angesehen. Ein Ansteigen über den Kontrollwert der Mittellatenzen weist ebenfalls auf eine krampflösende Wirkung hin.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle

	Latenz der Hinterbeinstreckung (Sekunden)					
Dosis, mg/kg	0 (Kontrolle)	50	75	100	150	200
Mäuse in Gruppe	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
1	1,8	p	p	1,2	p	p
2	2,0	p	2,8	4,8	p	p
3	1,5	1,8	3,3	p	p	p
4	1,8	1,8	2,1	2,2	p	p
5	1,2	1,2	3,2	p	p	p
6	1,2	1,2	p	p	p	p
7	1,2	p	1,8	1,8	p	p
8	1,8	1,2	2,8	p	p	p
9	1,8	1,2	p	p	p	p
10	1,8	2,2	p	1,5	p	p
% geschützt	0	30	40	50	100	100
Hauptlatenz	1,61	1,51	2,66	2,30	–	–

Die obigen Testergebnisse (% geschützt) zeigen, dass das trans-3-Brom-N-äthylzimtsäureamid wirksam einer krampfartigen Streckung des Hinterbeines aufgrund eines Elektroschocks bei Mäusen entgegenwirkt.

Jede Gruppe umfasste 10 Mäuse. Für jede Dosierung wurde eine andere Gruppe verwendet. p bedeutet Schutz (protection) gegen Elektroschock.