



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

245758

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 103/58

(22) Přihlášeno 02 02 77

(21) [PV 7652-77]

(32) {31} {33} Právo přednosti od 03 02 76
(4168/76, 4169/76 a 4170/76)

Velká Británie,

od 06 08 76 (712134, 712318 a 712135)

Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 16 12 85

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu

GRIVSKY EUGENE, CHAPEL HILL, NOTRH CAROLINA [Sp. st. a.]

(73)

Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN [Velká Británie]

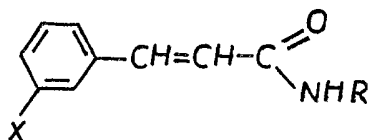
(54) Způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové

1

Tento vynález se týká způsobu výroby biologicky účinných N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové, jakož i farmaceutických prostředků, obsahující uvedené látky, i jejich použití v lékařství.

Předmětem vynálezu je způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové.

Bylo nalezeno, že substituované deriváty amidu kyseliny skořicové obecného vzorce I



(I)

kde

X znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo trifluormethylovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 4 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu, kde cykloalkylová část obsahuje 3 až

2

8 atomů uhlíku a alkylová část 1 až 3 atomy uhlíku, a pokud X znamená atom fluoru nebo trifluormethylovou skupinu, R může znamenat také atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že pokud X znamená chlor, má R jiný význam, než je rozvětvená alkylová skupina se 4 atomy uhlíku,

vyznačují se u savců protikřečovitými vlastnostmi. Tento poznatek byl dokázán na základě působení těchto látek na myši, jakož i zjištěn podle vyhodnocení účinků stanovených známými farmakologickými testy:

1. Test maximálního elektrošoku u myši, popsáný Woodburym a Davenportem v Arch. int. Pharmacodyn., Ther. **92**, 97 (1952).

2. Metrazolový test u myši, popsáný Swinyardem, Brownem a Goodmanem v J. Pharmacol. Exp. Therap. **106**, 319 (1952).

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou látky s konfigurací trans.

Další výhodnou podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, kde X znamená atom fluoru nebo trifluormethylovou skupinu, a R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Další výhodnou podskupinou sloučenin obecného vzorce I jsou látky, kde X znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu

nebo trifluormethylovou skupinu, a R znamená rozvětvenou alkylovou skupinu s 4 až 8 atomy uhlíku, přičemž jako vhodné rozvětvené alkylové skupiny je možné jmenovat isobutylovou, sek.butylovou a terc.butylovou skupinu a obdobné skupiny odvozené od homologických skupin pentylových, hexylových, heptylových a oktylových.

Další podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, kde X znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo trifluormethylovou skupinu a R znamená cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, s výhodou se 3 až 6 uhlíkovými atomy. Zvláště pak je třeba jmenovat sloučeniny, kde R znamená cyklopropylovou skupinu.

Do skupiny látek obecného vzorce I patří rovněž podskupina sloučenin, kde R znamená cykloalkylovou skupinu vymezenou výše.

Z látek obecného vzorce I je třeba jmenovat tyto sloučeniny:

amid kyseliny 3-fluorskořicové,

N-ethylamid kyseliny 3-fluorskořicové,

N-isopropylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cyklopropylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cyklopentylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cyklohexylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cykloheptylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cyklooktylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-cyklobutylamid kyseliny
3-fluorskořicové,

N-isobutylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cyklopropylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cyklopentylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cyklohexylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cykloheptylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cyklooktylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-cyklobutylamid kyseliny
3-chlorskořicové,

N-isobutylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklopropylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-terc.butylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklobutylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklopentylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklohexylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cykloheptylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklooktylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-cyklohexylmethylamid kyseliny
3-bromskořicové,

N-isobutylamid kyseliny
3-jodskořicové,

N-terc.butylamid kyseliny
3-jodskořicové,

N-cyklopropylamid kyseliny
3-jodskořicové,

N-cyklopentylamid kyseliny
3-jodskořicové,

amid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-methylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-ethylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-n-propylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-isopropylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-isobutylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-cyklopropylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-cyklobutylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-cyklopentylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

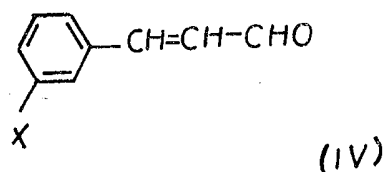
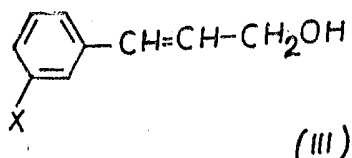
N-cyklohexylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-cykloheptylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové,

N-cyklooktylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové a

N-cyklohexylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit některým způsobem známým pro syntézu látek ze skupiny amidů kyseliny skořicové obdobných struktur. Podle tohoto vynálezu se vychází z odpovídajícího alkoholu obecného vzorce III nebo aldehydu obecného vzorce IV



kde

X má význam uvedený u obecného vzorce I.

Na uvedené látky se působí aminem obecného vzorce V



kde

R má výše uvedený význam, za přítomnosti peroxidu niklu při teplotě mezi -85 a -10°C v inertním kapalném prostředí, jako je ether, benzen, tetrahydrofuran nebo směs uhlovodíků získaných zpracováním z ropy.

Alkoholy obecného vzorce III a aldehydy obecného vzorce IV se připravují klasickými způsoby organické syntézy.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou použít k léčení nebo profylaxi křečovitých stavů u savců, jako jsou myši, psi a kočky, a co je zvláště důležité, také v případě lidí. Zvláště pak se mohou použít při léčbě velkých i malých epileptických záchvatů, psychomotorické epilepsie a fokálních zánětů. S ohledem na protikřečovitě vlastnosti je

zvláště ceněnou sloučeninou N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethylskořicové.

Sloučeniny obecného vzorce I, a zvláště pak N-cyklopropylamid kyseliny 3-fluorskořicové, se mohou použít také ke snížení svalového tonu. Tak například se mohou použít k indukování relaxace skeletálního svalstva při léčení nebo profylaxi spastických, hypertonických nebo hyperkinetických stavů ve spojitosti s rozrušením v důsledku zvýšeného skeletálního svalového tonu. Sloučeniny podle vynálezu lze s výhodou použít při léčení a symptomatickém ulehčení stavů, jako je parkinsonismus, chorea, arthritida, athetóza, epileptický stav a tetanus, obzvláště při úlevě svalových křečích ze stavů, jako je myositis, spondylitis, cerebrální ochrnutí a roztroušená skleróza.

Při léčení nebo profylaxi křečovitých procesů, nebo při snižování svalového tonu se mohou sloučeniny obecného vzorce I použít v dávkách od 2 do 200 mg na kilogram tělesné hmotnosti na den. Optimální dávka se pochopitelně mění v závislosti na povaze sloučeniny, na stavu pacienta a na cestě podávání, ale výhodná dávka leží v rozmezí od 20 až do 60 mg, účelně od 30 do 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti na den. Denní dávka se podává s výhodou ve třech rozdělených dávkách. Vhodnou formou podávání jsou například tablety, z nichž každá obsahuje 100 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I.

Při používání v lékařství se mohou sloučeniny obecného vzorce I podávat jako čisté chemické sloučeniny, ale obvykle se kombinují s vhodným nosičem do formy farmaceutického prostředku. Nosič musí být přijatelný, tedy kompatibilní s dalšími složkami, které však nesmějí být škodlivé se zřetelem na konzumenta prostředku. Nosič může být pevný nebo kapalný, nebo může být tvořen směsí pevných či kapalných látek, a s výhodou se upravuje za přidání sloučeniny obecného vzorce I do formy prostředku pro jednotkovou dávku, jako jsou například tablety, kapsle nebo sáčky pro orální podání, nebo jako jsou čípky pro rektální podání. V prostředku tohoto vynálezu mohou být obsaženy i další farmaceuticky účinné sloučeniny, přičemž prostředek se může tvarovat jakýmkoli ze známých postupů farmaceutické technologie, zakládajících se v podstatě na míchání složek. Prostředky pro jednotkovou dávku při orálním, rektálním nebo parenterálním podávání (viz dále) obsahují obvykle sloučeninu obecného vzorce I v množství 100 až 500 mg.

Při orálním podání mohou jemné prášky nebo granule sloučenin obsahovat ředidla a disperzní či povrchově aktivní látky a mohou být obsaženy v nálevu ve vodě nebo v sirupu, dále mohou být ve formě kapslí nebo sáčků v suchém stavu, nebo ve vodné či nevodné suspenzi, kdy se rovněž mů-

že přidávat suspenzní prostředek. Prostředky mohou mít také formu tablet, s výhodou vyrobených z granulí účinné složky za přítomnosti ředidla lisováním s pojivou a mazivou, nebo může jít o suspenzi ve vodě, sirupu nebo oleji nebo o emulzi vody v oleji, přičemž se mohou přidávat příchutě, konzervační, suspenzní prostředky, zahušťovadla nebo emulgátory. Granule nebo tablety se mohou opatřit krycí vrstvou, a na tabletech mohou být zářezy.

Při parenterálním podávání (intramuskulárním nebo intraperitoneálním injekcemi) se mohou sloučeniny používat v množství pro jedinou dávku, nebo mohou být v zásobnících pro větší počet dávek ve vodných nebo nevodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat antioxidační činidla, pufrů, bakteriostatika a rozpuštěné látky, které upravují tlak rozpuštěné složky na isotonický s krví. Může také jít o vodné či nevodné suspenze, obsahující suspenzní prostředky nebo zahušťovadla. Ze sterilních prášků, granulí nebo tablet se mohou také připravovat roztoky či suspenze pro případné injekce, přičemž uvedené pevné prostředky mohou rovněž obsahovat ředidla, disperzní a povrchově aktivní látky, pojiva a maziva.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I a vhodný farmaceutický nosič se tedy podávají savcům včetně lidí v protikřečovitě účinném a netoxickém množství.

Další příklady popisují postup podle tohoto vynálezu, aniž jakkoli omezují jeho rozsah. Všechny teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

Čípek se vyrobí z těchto složek:

N-cyklohexylamid kyseliny	
trans-3-trifluormethylskořicové	300 mg
kakaové máslo	2 000 mg

Příklad 2

Kapsle z měkké želatiny se plní těmito složkami:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-trifluormethylskořicové	300 mg
laktóza	75 mg
kukuřičný škrob	20 mg
tavený kysličník křemičitý	2 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	3 mg

Příklad 3

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-trifluormethylskořicové	300 mg
sodná sůl karboxymethylcelulózy	20 mg

mikrokrystalická celulóza	100 mg
glycerol	500 mg
polysorbate 80	10 ml
příchut	q. s.
konzervační činidlo	0,1 %
sirup ze sacharózy	q. s. na 5 ml

Příklad 4

Lisovaná tableta se vyrobí z těchto složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-trifluormethylskořicové	300 mg
kukuřičný škrob	50 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
kyselina stearová	4 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 mg
tavený kysličník křemičitý	1 mg

Příklad 5

Kapsle z měkké želatiny se plní těmito dalšími složkami:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-trifluorskořicové	300 mg
laktóza	75 mg
kukuřičný škrob	20 mg
tavený kysličník křemičitý	2 mg
hořečnatá sůl kyseliny křemičité	3 mg

Příklad 6

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-bromskořicové	300 mg
sodná sůl karboxymethylcelulózy	20 mg
mikrokrystalická celulóza	100 mg
glycerol	500 mg
polysorbate 80	10 ml
příchut	q. s.
konzervační činidlo	0,1 %
sacharózový sirup	q. s. na 5 ml

Příklad 7

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-fluorskořicové	300 mg
sodná sůl karboxymethylcelulózy	20 mg
mikrokrystalická celulóza	100 mg
glycerol	500 mg
polysorbate 80	10 ml
příchut	q. s.
konzervační činidlo	0,1 %
sacharózový sirup	q. s. na 5 ml

Příklad 8

Lisovaná tableta se vyrobí z těchto složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-bromskořicové	300 mg
kukuřičný škrob	50 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
kyselina stearová	4 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 mg
tavený kysličník křemičitý	1 mg

Příklad 9

Lisovaná tableta se připraví z dále uvedených složek:

N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-fluorskořicové	300 mg
kukuřičný škrob	50 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
kyselina stearová	4 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 mg
tavený kysličník křemičitý	1 mg

Příklad 10

Protikřečovitá účinnost

Při testu maximálním elektrošokem, jak zde již o tom byla řeč, se vyhodnotí ED₅₀ pro tu kterou sloučeninu za intraperitoneálního podávání myším:

Sloučenina	ED ₅₀ (mg/kg)
N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-fluorskořicové	60
N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-bromskořicové	77
N-cyklopropylamid kyseliny	
trans-3-fluorskořicové	56
N-isobutylamid kyseliny	
trans-3-bromskořicové	46
amid kyseliny	
trans-3-fluorskořicové	58

Příklad 11

Účinnost na uvolnění svalstva:

Účinek N-cyklopropylamidu kyseliny trans-3-fluorskořicové na uvolnění centrálně působícího svalstva se vyhodnotí postupem, který popsali F. M. Berger a W. Bradley, Brit. J. Pharmac. Chemtherap. **1**, 265 (1946) a D. P. Crankshaw a C. Paper, Brit. J. Pharmac. **38**, 148 (1970). Za orální dávky 100 až 150 mg/kg potlačuje uvedená sloučenina u koček polysynaptické reflexní kontrakce bez ovlivnění monosynaptického reflexu kolena.

Příklad 12

Prokřečovitá účinnost

Podává-li se N-cyklopropylamid kyseliny trans-3-trifluormethylskořicové krysám při testu maximálním elektrošokem, zjistí se dávka ED₅₀ 20±6 mg/kg při orálním a 18±3 mg/kg při intraperitoneálním podávání.

Příklad 13

N-cyklopropylamid kyseliny
trans-3-trifluormethylskořicové

Ze suspenze 9,5 g hydridu hlinitolithného v 100 ml suchého etheru se vypudí vzduch zaváděním suchého dusíku. Potom se za chlazení pod 10 °C přikapává za míchání během 90 minut roztok 23,4 g chloridu kyseliny 3-trifluormethylskořicové v 200 ml suchého etheru, a po skončení přidávání se reakční směs míchá 3 až 4 hodiny za teploty 10 až 15 minut. Nadbytek redukčního činidla se rozruší opatrným přidáním 5 ml ethanolu a 50 ml nasyceného vodného roztoku vinanu sodno-draselného. Bílá pevná látka, jež se vyloučí, se odfiltruje a promyje etherem, podíl z promývání etherem se spojí s vrstvou etheru z reakční směsi, vodný podíl se protřepe s etherem, a spojené roztoky v etheru se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá v olejovité formě γ-(3-trifluormethylfenyl)-propanol. K roztoku 5,1 g právě uvedené látky a 25 g cyklopropylaminu v 400 ml suchého etheru se přidává v malých dávkách za chlazení na -20 až -25 °C čerstvě připravený peroxid niklu, viz Nakagawa a spol., J. Org. Chem. **27**, 1597 (1962), a to za míchání po dobu asi jedné hodiny. Reakční směs se míchá další 4 hodiny za chlazení na -20 °C až -25 °C, nadbytek peroxidu niklu se odfiltruje a promyje se methanolem, podíl z promývání methanolem se spojí s roztokem v etheru, a zahuštěním získaného roztoku v organických rozpouštědlech za sníženého tlaku se izoluje olejovitý zbytek, který se pečlivě promyje pentanem a potom se rozpustí v ethanolu (20 mililitrů). K roztoku v ethanolu se přidá asi 75 ml pentanu, tím se vyloučí pevný produkt, který se překrystaluje ze směsi ethanolu a vody, a získá se tím N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethylskořicové o t. t. 73 °C.

Příklady 14 až 54

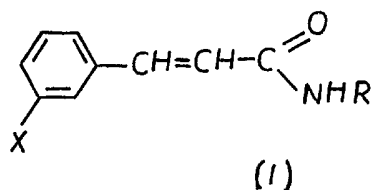
a postupu podle příkladu 1 je možno připravit tyto dále uvedené látky:

Za použití vhodných výchozích sloučenin

Příklad č.	X	R	T. t. °C
14	Br	cyklopropyl	110 —111
15	F	cyklopropyl	90 — 91
16	Br	isobutyl	104 —105
17	F	vodík	121 —122
18	F	cyklopentyl	138 —139
19	F	cyklohexyl	150
20	F	cykloheptyl	152
21	F	cyklooktyl	149 —150
22	Cl	cyklopentyl	107 —108
23	Cl	cyklohexyl	153 —154
24	Cl	cykloheptyl	119 —120
25	Cl	cyklooktyl	91 —92
26	Br	cyklopentyl	109 —110
27	Br	cyklohexyl	158
28	Br	cykloheptyl	101 —102
29	Br	cyklohexylmethyl	120 —121
30	I	cyklopentyl	126 —127
31	CF ₃	cyklopentyl	90 —92
32	CF ₃	cyklohexyl	125
33	CF ₃	cykloheptyl	98 —100
34	CF ₃	cyklooktyl	80
35	CF ₃	cyklohexylmethyl	96,5— 97,5
36	F	C ₂ H ₅	97
37	F	isopropyl	95 — 96
38	F	cyklobutyl	105
39	Cl	isobutyl	111,5—112,5
40	Cl	cyklopropyl	112 —113
41	Cl	cyklobutyl	99
42	Br	terc.butyl	154
43	Br	cyklobutyl	114 —115
44	Br	cyklooktyl	101
45	I	isobutyl	109 —110
46	I	terc.butyl	152 —153
47	I	cyklopropyl	123
48	CF ₃	vodík	102
49	CF ₃	methyl	125
50	CF ₃	ethyl	90
51	CF ₃	n-propyl	82 — 83
52	CF ₃	isopropyl	116
53	CF ₃	isobutyl	93
54	CF ₃	cyklobutyl	132

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

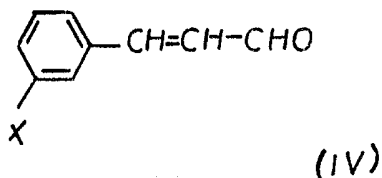
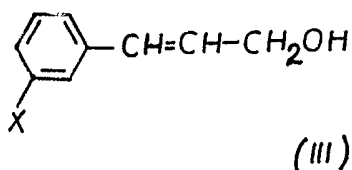
1. Způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové obecného vzorce I



kde

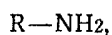
X znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo trifluormethylovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 4 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu, kde cykloalkylová část obsahuje 3 až 8 atomů uhlíku a alkylová část 1 až 3 atomy uhlíku, a pokud X znamená atom fluoru nebo trifluormethylovou skupinu, R může znamenat také atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že pokud X znamená chlor, má R jiný význam, než je rozvětvená alkylová skupina s 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na alkohol obecného vzorce III nebo na aldehyd obecného vzorce IV



kde

X má výše uvedený význam, působí aminem obecného vzorce V



(V)

kde

R má výše uvedený význam, za přítomnosti peroxidu niklu a za teploty mezi -85 a -10°C v inertním kapalném prostředí.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky použije aminu obecného vzorce V, uvedeného v bodě 1, kde R znamená cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije aminu obecného vzorce V, uvedeného v bodě 1, kde R znamená cyklopropylovou skupinu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije alkoholu obecného vzorce III nebo aldehydu obecného vzorce IV, kde X znamená atom fluoru nebo trifluormethylovou skupinu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije alkoholu obecného vzorce III nebo aldehydu obecného vzorce IV, kde X znamená atom fluoru, a aminu obecného vzorce V, kde R znamená cyklopropylovou skupinu.

6. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se používají výchozí látky, kde v jednom případě znamená X trifluormethylovou skupinu a ve druhém případě znamená R cyklopropylovou skupinu.

7. Způsob podle bodů 1 až 6 vyznačující se tím, že se jako inertní kapalně prostředí použije látky zvolené ze skupiny, zahrnující ether, benzen, tetrahydrofuran a uhlovodíky získané zpracováním ropy.