



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

245756
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 103/58

- [22] Přihlášeno 02 02 77
[21] (PV 695-77)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 03 02 76
{4168/76, 4169/76, 4170/76}
Velká Británie,
od 06 08 76 {712134, 712318, 712135}
Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 17 09 85
[45] Vydáno 15 12 87

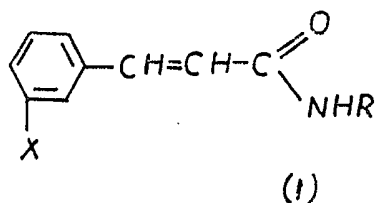
- [72]
Autor vynálezu GRIVSKY EUGENE, CHAPEL HILL, NOTRH CAROLINA (Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové

1

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby biologicky účinných amidů, zvláště pak způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové, přičemž vynález popisuje i farmaceutické prostředky obsahující uvedené látky a jejich použití v lékařství.

Předmětem vynálezu je způsob výroby N-alkylsubstituovaných amidů kyseliny skořicové obecného vzorce I



kde

X znamená fluor, chlor, brom, jod nebo trifluormethylovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu a 4 až 8 atomů 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

2

pokud X znamená fluor nebo trifluormethylovou skupinu,

R může znamenat také vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že
pokud X znamená chlor,

R má jiný význam než rozvětvenou alkylovou skupinu se 4 atomy uhlíku.

Bylo nalezeno, že substituované deriváty amidu kyseliny skořicové obecného vzorce I se vyznačují u savců vlastnostmi působícími proti křečím, jak bylo dokázáno působením těchto látek na myši, po vyhodnocení účinků známými farmakologickými testy. Zde lze uvést:

1. Test maximálního elektrošoku u myši, jak to popsal Woodbury a Davenport, Arch. int. Pharmacodyn, Ther. **92**, 97 (1952).

2. Metrazolový test u myši, který popsali Swinyard, Brown a Goodman v J. Pharmacol. Exp. Therap. **196**, 319 (1952).

Za výhodné sloučeniny obecného vzorce I lze označit látky s konfigurací trans.

Podskupina sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, kde X znamená fluor nebo trifluormethylovou skupinu a R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Další podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, kde X znamená fluor,

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

Další podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky, kde X znamená fluor, chlor, brom, jod nebo trifluormethylovou skupinu a R znamená cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, a látky, kde cykloalkylová část má 3 až 6 atomů uhlíku. Zvláště pak je třeba jmenovat sloučeniny, kde R znamená cyklopropylovou skupinu.

Mezi látky obecného vzorce I patří rovněž podskupina sloučenin, kde R znamená skupinu cykloalkylalkylovou, kde cykloalkylová část obsahuje 3 až 8 atomů uhlíku a alkylová část 1 až 3 atomy uhlíku a X má výše uvedený význam.

Z látek obecného vzorce I je třeba jmenovitě poukázat na 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-cykloooktylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové a

N-cyklohexylmethylamid kyseliny
3-trifluormethylskořicové.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit kterýmkoli ze způsobů, známých pro syntézu látek obdobné struktury.

Způsob podle vynálezu se provádí tím, že se na acylovatelnou sloučeninu obecného vzorce V

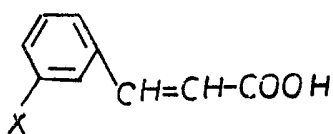


(V)

kde

R má význam uvedený výše a

W znamená vodík nebo odštěpující se skupinu, působí acylačním činidlem za použití sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

X má výše uvedený význam, nebo za použití odpovídajícího reaktivního derivátu v polárním nebo nepolárním kapalném prostředí při teplotě od -10°C do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

W ve sloučenině obecného vzorce V znamená odštěpující se skupinu, jako například skupinu $-\text{CHO}$ [látky ze skupiny formamidových derivátů], dále $-\text{CO-alk}$, kde alk značí alkylovou část obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (tj. amid), $-\text{CONHR}$ (derivát močoviny), $-\text{CONR}_2$ kde R mají významy, uvedené u obecného vzorce I, $-\text{COO-alk}$, kde alk má shora uvedený význam (urethan s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině). Na amid se podle vynálezu účelně působí kyselinou obecného vzorce II nebo reaktivním derivátem, například anhydridem kyseliny nebo halogenidem. Použije-li se anhydridu, přidává se s výhodou katalytické množství kyseliny sírové. Reakční složky se spolu zahřívají dohromady v kapalném prostředí.

Způsob výroby sloučenin obecného vzor-

ce I může například spočívat v acylování aminu obecného vzorce



kde

R má význam uvedený u obecného vzorce I,

působením odpovídající kyseliny svrchu uvedeného obecného vzorce II případně reaktivního derivátu uvedené kyseliny, jako je thioester nebo ester, například alkyloster nebo -thioester, kde alkylová část má například 1 až 4 atomy uhlíku, dále za použití amidu, halogenidu takové kyseliny, například chloridu, nebo anhydridu. Přitom lze pracovat za značně měnitelných reakčních podmínek v závislosti na povaze acylačního činidla, ale obecně se zahřívají obě reakční složky k varu pod zpětným chladičem, s výhodou v prostředí inertního kapalného prostředí, jako je ether, benzen, toluen nebo cyklohexan.

Nejvhodnějším a nejpohodlnějším způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce I je reakce chloridu kyseliny s odpovídajícím aminem. S výhodou se může použít ekvivalentu halogenidu na alespoň 2-ekvivalenty aminu. Přitom se molární nadbytek aminu může nahradit jinou bází, jako je triethylamin, pyridin, dimethylanilin nebo uhlíkatý draselný či sodný. Může se použít velké množství polárních nebo nepolárních kapalných prostředí, například voda, alkanoly, jako je methanol, ethanol atd., ether, dioxan, benzen, toluen, xylen, petrolether, cyklohexan, tetrahydrofuran, chloroform nebo chlorid uhlíčitý. Reakční teplota se může měnit v širokém teplotním rozmezí, například od -10°C až do teploty varu pod zpětným chladičem.

Kyseliny obecného vzorce II, které se používají jako meziprodukty, se mohou připravovat klasickými organickými syntetickými postupy, jako je Perkinova syntéza, Reformatského reakce a Knoevenagelova kondenzace.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou použít k léčbě nebo profylaxi křečí u savců, jako jsou myši, psi a kočky, a což je zvláště důležité, u lidí. Zvláště pak se mohou využít 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 léčbě nebo profylaxi spastických, hypertonických nebo hyperkinetických stavů ve spojitosti s rozrušením v důsledku zvýšeného skeletálního svalového

tonu. Zvláště pak se mohou sloučeniny použít při léčbě a symptomatickém ulehčení stavů, jako je parkinsonismus, chorea, arthritida, athetosis, epileptický stav a tetanus, a zvláště při úlevě svalových křečích za stavů, jako myositis, spondylitis, cerebrální ochrnutí a roztroušená skleróza.

Při léčbě nebo profylaxi křečovitých stavů, nebo při snižování svalového tonu se mohou sloučeniny obecného vzorce I použít v dávkách od 2 až do 200 mg/kg tělesné hmotnosti za 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/kg, nejvýhodněji od 30 až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti za 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 pochopitelně přijatelný a snášenlivý s dalšími složkami prostředku, které však nesmí být škodlivé pro uživatele. Nosič může být pevný nebo kapalný, nebo to může být směs pevných či kapalných látek, a s výhodou se upravuje za přidání sloučeniny obecného vzorce I do formy prostředku pro jednotné dávkování, jako jsou například tablety, kapsle nebo sáčky pro orální podávání, nebo jako jsou čípky pro rektální podávání. V prostředku podle tohoto vynálezu mohou být i další farmaceuticky účinné sloučeniny, přičemž prostředek může být tvarován jakýmkoli ze známých postupů farmaceutické technologie, zakládajících se v podstatě na míchání složek. Prostředky pro jednotné dávkování při orálním, rektálním nebo parenterálním podávání (viz dále) obsahují obvykle sloučeninu obecného vzorce I v množství v rozmezí 100 až 500 miligramů.

Při orálním podávání mohou sloučeniny ve formě jemného prášku nebo granulek obsahovat ředidla a disperzní či povrchově aktivní látky, a mohou být i obsaženy v nálevu ve vodě nebo v sirupu. Sloučeniny mohou být také ve formě kapslí nebo sáčků v suchém stavu, nebo ve vodné či nevodné suspenzi, kdy se rovněž může přidávat suspenzní činidlo. Sloučeniny mohou být také zpracovány do formy tablet, s výhodou vyrobených z granulí účinné složky za přítomnosti ředidla, a to lisováním s pojivem a mazivem, nebo se může jednat o suspenzi ve vodě nebo v sirupu, nebo v oleji nebo v emulzi vody v oleji, přičemž se mohou přidávat příchutě, konzervační, suspenzní činidla, zhušťovadla nebo emulgátory. Granule nebo tablety se mohou opatřit krycí vrstvou, a na tabletě mohou být zářezy. Při pa-

renterálním podáváním (intramuskulárními nebo intraperitoneálními injekcemi) se mohou sloučeniny používat v množství pro jedinou dávku, nebo mohou být v zásobníčku pro větší počet dávek ve vodných nebo nevodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat antioxidační činidla, pufr, bakteriostatika a rozpuštěné látky, které upravují tlak rozpuštěné látky na isotonický s krví. Prostředek může tvořit vodné nebo nevodné suspenze, do kterých se mohou přidávat suspenzní činidla nebo zahušťovadla. Ze sterilních prášků, granulí nebo tablet se mohou připravovat roztoky či suspenze pro případné injekce. Pevné prostředky mohou rovněž obsahovat ředidla, disperzní a povrchově aktivní látky, pojiva a maziva.

Dále uvedené příklady popisují způsob podle tohoto vynálezu, ale v žádném případě neomezují jeho rozsah. Všechny hodnoty teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

N-cyklopropylamid kyseliny
3-brom-trans-skořicové

Směs 11,4 g kyseliny 3-brom-trans-skořicové (t. t. 177 až 179°) a 11,9 g thionylchloridu se v prostředí 150 ml suchého benzenu zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Potom se destilací za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a nadbytek thionylchloridu, a jako zbytek se získá 12,2 g chloridu kyseliny 3-brom-trans-skořicové o t. v. 100 až 100,5 °C (27 Pa).

Roztok 12,2 g chloridu kyseliny 3-brom-trans-skořicové v 150 ml suchého toluenu se přikapává rychle a za prudkého míchání do roztoku 6,3 g cyklopropylaminu v 150 mililitrech suchého toluenu. Reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti, potom za teploty 30 až 35 °C další hodinu, a rozpouštědlo i nadbytek aminu se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s vodou, čímž se vylouží hydrochlorid cyklopropylaminu, produkt se filtruje, promyje se zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou, načež se dalším překrystalováním ze směsi ethanolu a vody (1 : 10) získá bílý krystalický N-cyklopropylamid kyseliny 3-brom-trans-skořicové o t. t. 110 až 111°. Výsledky elementární analýzy, NMR-spekter a infračervených spekter jsou v souladu s uvedenou strukturou. Při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu za použití soustavy hexan-ethanolu 5 : 1 a 3 : 1 se objeví jediná skvrna.

Příklad 2

N-cyklopropylamid kyseliny
3-fluor-trans-skořicové

Směs 40 g 3-fluorbenzaldehydu, 47 g kyseliny malonové a 150 ml ethanolického

roztoku 10 g pyridinu a 5 g piperidinu se zahřívá za míchání 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá k reakční směsi 300 ml vody, krystalická kyselina 3-fluor-trans-skořicová se odsaje, promyje se vodou a vysuší se. Ve výtěžku 84 % se takto získá kyselina 3-fluor-trans-skořicová o t. t. 162 až 163 °C.

Směs 32,3 g výše uvedené kyseliny, 48 g thionylchloridu a 300 ml suchého benzenu se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem, potom se oddestiluje za sníženého tlaku rozpouštědlo i nadbytek thionylchloridu, a jako olejovitý zbytek se získá chlorid kyseliny 3-fluor-trans-skořicové.

Roztok 3,3 g tohoto chloridu v 100 ml suchého toluenu se přidá za míchání k roztoku 2,5 g cyklopropylaminu v 100 ml suchého etheru za teploty místnosti, reakční směs se zahřívá 2 hodiny na 30 až 34 °C, načež se rozpouštědlo a nadbytek aminu oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s vodou, a po filtraci se krystalizací nerozpustného zbytku ze směsi ethanolu a vody (1 : 10) získá N-cyklopropylamid kyseliny 3-fluor-trans-skořicové o t. t. 90 až 91 °C. Výsledky elementární analýzy, NMR-spekter a infračervených spekter jsou v souladu s uvedenou strukturou. Při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu za použití soustavy hexan—ethanol 5 : 1 a 3 : 1 má látka jedinou skvrnu.

Příklad 3

N-cyklopropylamid kyseliny
3-trifluormethyl-trans-skořicové

Za použití postupu, obdobného způsobu podle příkladů 1 a 2 se provede reakce chloridu kyseliny 3-trifluormethylskořicové s cyklopropylaminem, a získá se tím N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethyl-trans-skořicové, t. t. 73 °C.

Příklad 4

N-isobutylamid kyseliny
3-brom-trans-skořicové

Za použití postupů, popsaných v příkladech 2 a 3, se provede reakce chloridu kyseliny 3-bromskořicové s isobutylaminem, a získá se tím N-isobutylamid kyseliny 3-brom-trans-skořicové, t. t. 104 až 105 °C.

Příklad 5

Amid kyseliny 3-fluor-trans-skořicové

Směs 40 g 3-fluorbenzaldehydu, 47 g kyseliny malonové, a ethanolického roztoku, obsahujícího v 150 ml 10 g pyridinu a 5 g piperidinu se zahřívá za míchání 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 300 ml vody, vyloučí se tím krystalická kyselina 3-fluor-

-trans-skořicová, jež se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Získaná kyselina 3-fluor-trans-skořicová má t. t. 162 až 165 °C.

Směs 32,3 g kyseliny 3-fluor-trans-skořicové, 48 g thionylchloridu a 300 ml suchého benzenu se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Destilací sníženého tlaku se odstraní s rozpouštědlem nadbytek thionylchloridu, a jako olejovitý zbytek se získá chlorid kyseliny 3-fluor-trans-skořicové.

Do roztoku 5,7 g chloridu kyseliny 3-fluor-trans-skořicové v 50 ml suchého toluenu se pomalu zavádí proud suchého amoniaku za prudkého míchání, až se vytvoří další množství chloridu amonného. Potom se reakční směs míchá dalších 30 minut za teploty místnosti, rozpouštědlo i nadbytek amoniaku se vydestiluje za sníženého tlaku, a zbylý produkt se trituruje s vodou. Krystalizací ze směsi ethanolu a vody (1 : 10) se získá amid kyseliny 3-fluor-trans-skořicové, t. t. 121 až 122 °C. Výsledky elementární analýzy, NMR-spekter i infračervených spekter jsou v souladu s vyznačenou strukturou. Při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu za použití soustavy hexan—ethanol 5 : 1 a 3 : 1 se jeví na destičce jediná skvrna.

Příklad 6

Čípek se vyrobí z těchto dále uvedených složek:

N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethyl-trans- -skořicové	300 mg
kakaové máslo	2 000 mg

Příklad 7

Kapsle z měkké želatiny se plní těmito složkami:

N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethyl-trans- -skořicové	300 mg
laktóza	75 mg
kukuřičný škrob	20 mg
tavený oxid křemičitý	2 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	3 mg

Příklad 8

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

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

Příklad 9

Lisovaná tableta se vyrobí z těchto složek:

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

Příklad 10

Kapsle z měkké želatiny se plní těmito dalšími složkami:

N-cyklopropylamid kyseliny	
3-fluor-trans-skořicové	300 mg
laktóza	75 mg
kukuřičný škrob	20 mg
tavený oxid křemičitý	2 mg
hořečnatá sůl kyseliny křemičité	3 mg

Příklad 11

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

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

Příklad 12

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

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

Příklad 13

Lisovaná tableta se vyrobí z těchto složek:

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

Příklad 14

Lisovaná tableta se připraví z dále uvedených složek:

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

Příklad 15

Protizánětlivá účinnost

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

Sloučenina	ED ₅₀ (mg/kg)
N-cyklopropylamid kyseliny	
3-fluor-trans-skořicové	60
N-cyklopropylamid kyseliny	
3-brom-trans-skořicové	77
N-cyklopropylamid kyseliny	
3-trifluormethyl-trans-skořicové	56
N-isobutylamid kyseliny	
3-brom-trans-skořicové	46
amid kyseliny	
3-fluor-trans-skořicové	58

Příklad 16

Účinnost na uvolnění svalstva

Účinek N-cyklopropylamidu kyseliny 3-fluorskořicové na uvolnění centrálně působícího svalstva se vyhodnotí postupem, který popsali F. M. Berger a W. Bradley, Brit. J. Pharmac. Chemotherap. 1, 265 (1946) a D. P. Crankshaw a C. Raper, 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 17

Protizánětlivá účinnost

Podává-li se N-cyklopropylamid kyseliny 3-fluormethyl-trans-skořicové krysám při testu maximálního elektrošoku, zjistí se dávka ED₅₀ 20 ± 6 mg/kg při intraperitoneálním podávání.

Příklad 17a

Roztok 8,5 g chloridu kyseliny 3-trifluormethyl-trans-skořicové v 150 ml bezvodého

toluenu se přidá k roztoku 5 g cyklopropylaminu v 100 ml bezvodého toluenu. Reakční směs se ponechá stát za teploty místnosti po několik hodin, potom se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo a nadbytek aminu, zbytek se důkladně trituruje s vodou, a krystalizací nerozpustného podílu ze směsi ethanolu a vody (1 : 5) se získá N-cyklopropylamid kyseliny 3-trifluormethyl-trans-skořicové o t. t. 98 °C. Struktura byla potvrzena elementární analýzou, jakož i NMR spektry a infračervenými spektry.

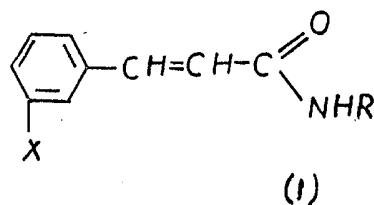
Příklady 18—54

Za použití postupu z příkladu 1 byly připraveny tyto substituované amidy kyseliny trans-skořicové; ve všech případech byla struktura potvrzena analýzou, NMR-spektry a infračervenými spektry. Jedná se o sloučeniny obecného vzorce I s těmito významy X a R:

Příklad	X	R	T. t. °C
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	ethyl	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	H	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 fluor, chlor, brom, jod nebo trifluormethylovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 4 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu, kde cykloalkylová část obsahuje 3 až 8 atomů uhlíku a alkylová část 1 až 3 atomy uhlíku a

pokud X znamená fluor nebo trifluormethylovou skupinu,

R může znamenat také vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že pokud X znamená chlor,

R má jiný význam než rozvětvenou alkylovou skupinou se 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se na acylovatelnou sloučeninu obecného vzorce V



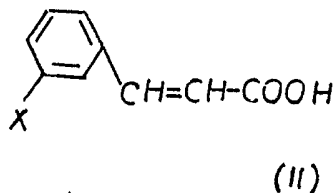
(V)

kde

R má význam uvedený výše a

W znamená vodík nebo odštěpující se skupinu,

působí acylačním činidlem za použití sloučeniny obecného vzorce II



kde

X má výše uvedený význam, nebo za použití odpovídajícího reaktivního derivátu v polárním nebo nepolárním kapalném prostředí při teplotě od -10°C do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá amidu obecného vzorce V, kde R znamená cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku a W má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující

se tím, že se jako výchozí látky používá amidu obecného vzorce V, kde R znamená cyklopropylovou skupinu a W má význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se používá při reakci kyseliny obecného vzorce II nebo reaktivního derivátu odpovídajícího této kyselině, kde X znamená fluor nebo trifluormethylovou skupinu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se při reakci používá kyseliny obecného vzorce II nebo jejího reaktivního derivátu, kde X znamená fluor, a acylovatelné sloučeniny obecného vzorce V, kde R znamená cyklopropylovou skupinu a W má význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se na výchozí sloučeninu obecného vzorce V, kde R znamená cyklopropylovou skupinu a W má význam uvedený v bodě 1 působí acylačním činidlem obecného vzorce II, kde X značí trifluormethylovou skupinu.

7. Způsob podle bodů 1 a 2 až 6 vyznačující se tím, že se jako reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce II používá odpovídajícího amidu, halogenidu, anhydridu alkylesteru nebo alkylthioesteru, kde ve všech případech obsahuje případně přítomná alkylová skupina 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se jako derivátu kyseliny obecného vzorce II používá odpovídajícího alkylesteru, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku.

9. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se jako reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce II používá odpovídajícího chloridu.

10. Způsob podle bodu 9 vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti báze zvolené ze skupiny, kterou tvoří triethylamin, pyridin, dimethylanilin, uhličitán draselný a uhličitán sodný.

11. Způsob podle bodu 1, pro výrobu N-cyklopropylamidu kyseliny trans-3-fluorskořicové vyznačující se tím, že se na kyselinu trans-3-fluorskořicovou působí cyklopropylaminem.

12. Způsob podle bodu 1, pro výrobu N-cyklopropylamidu kyseliny trans-3-fluorskořicové vyznačující se tím, že se na chlorid kyseliny trans-3-fluorskořicové působí cyklopropylaminem.

13. Způsob podle bodů 1 a 7 až 12 vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním kapalném rozpouštědle.

14. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, kde W jako odštěpující se skupina znamená skupinu al-

dehydickou $-\text{CHO}$, amidovou $-\text{CONH}_2$ nebo substituovanou amidovou $-\text{CONHR}$, kde R má význam uvedený u obecného vzorce I nebo W znamená skupinu alkylkarbonylovou $-\text{CO-alk}$ nebo alkoxykarbonylovou $-\text{COO-alk}$, kde alk znamená vždy alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a R má význam uvedený v bodě 1.

15. Způsob podle bodů 1 až 6 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, kde W jako odštěpující se skupina znamená skupinu aldehydickou $-\text{CHO}$, amidovou $-\text{CONH}_2$, alkylkarbonylovou $-\text{CO-alk}$ nebo alkoxykar-

bonylovou $-\text{COO-alk}$, kde alk znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R má význam uvedený v bodě 1.

16. Způsob podle bodů 1 až 6 a 14 a 15, vyznačující se tím, že se jako reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce II používá odpovídajícího halogenidu, například chloridu, nebo anhydridu kyseliny.

17. Způsob podle bodů 1 až 6, 14 a 15, vyznačující se tím, že se jako derivátu kyseliny obecného vzorce II používá odpovídajícího anhydridu a reakce se provádí za přítomnosti katalytického množství kyseliny sírové.