



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 69625

C (45) Patentti myönnetty
Patent mottaget 10 03 1986

(51) Kv.Ik./Int.Cl.⁴ C 07 C 103/76, 103/22

(21) Patentihakemus — Patentansökning	770365
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.02.77
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	02.02.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	04.08.77
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.11.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 03.02.76
03.02.76, 03.02.76 Englanti-England(GB)
4168/76, 4169/76, 4170/76, 06.08.76,
06.08.76, 06.08.76 USA(US) 712134, 712318,
712135

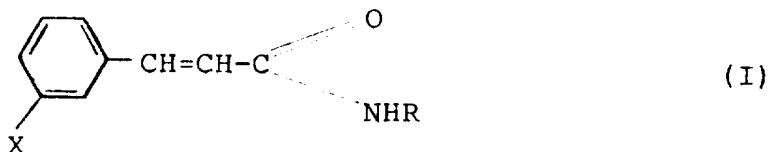
**(71) The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London,
Englanti-England(GB)**

(72) Eugene Grivsky, Chapel Hill, North Carolina, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

**(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kanelihappoamidien
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt
användbara kanelisyraamider**

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käyt-
tökelpoisten kanelihappoamidien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa X on fluori, kloori, bromi, jodi tai trifluorimetyyli, ja R on 4-8 hiiliatomia sisältävä haarautunut alkyylili, 3-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, jonka sykloalkyyliosassa on 3-8 hiiliatomia ja alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja X:n ollessa fluori tai trifluorimetyyli R voi olla myös vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili, sillä edellytyksellä, ettei R ole haarautunut alkyylili, kun X on kloori.

On havaittu, että kaavan (I) mukaisilla kanelihappoamideilla on kouristuksenvastaista aktiviteettia imettäväisillä, mikä on voitu osoittaa hiirillä suoritetuissa farmakologissa kokeissa. Nämä kokeet ovat seuraavat:

1. Maksimisähköiskukoe (MES) hiirillä, jonka menetelmän ovat kuvanneet Woodbury ja Davenport, Arch. int. Pharmacodyn, Ther. 92 (1952) 97-107.

2. Metratsoli-kohtauskoe (MET) hiirillä, jonka menetelmän ovat kuvanneet Swinyard, Brown ja Goodman, J. Pharmacol. Exp. Therap. 106 (1952) 319-330.

GB-patenttijulkaisusta 663 903 tunnetaan yhdisteitä, joilla on kouristuksenvastaista aktiviteettia ja joiden kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, mutta suoritetuissa vertailukokeissa todettiin, että niiden terapeuttiset ominaisuudet eivät ole yhtä hyvät kuin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä.

Edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joilla on transkonfiguraatio.

Erään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa X on fluori tai trifluorimetyyli ja R on vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli.

Erään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa X on fluori, kloori, bromi, jodi tai trifluorimetyyli, ja R on haarautunut, 4-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli. Sopivia haarautuneita alkyyli-ryhmiä ovat isobutylyli, sek.-butylyli, tert.-butylyli ja vastaavat korkeampien homologien pentyylin, heksyylin, heptyylin ja oktyylin ryhmät.

Vielä erään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa X on fluori, kloori, bromi, jodi tai trifluorimetyyli, ja R on 3-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, sekä yhdisteet, joiden sykloalkyyliosassa on 3-6 hiiliatomia, mainittakoon varsinkin yhdisteet, joissa R on syklopropyyli.

Erään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat myös sellaiset, joissa R on sykloalkyylialkyyli.

Kaavan (I) mukaisista yhdisteistä voidaan erikseen mainita:

3-fluorikanelihappoamidi,

3-fluori-N-etyyli-kanelihappoamidi,

3-fluori-N-isopropyyli-kanelihappoamidi,

3-fluori-N-syklopropyyli-kanelihappoamidi,

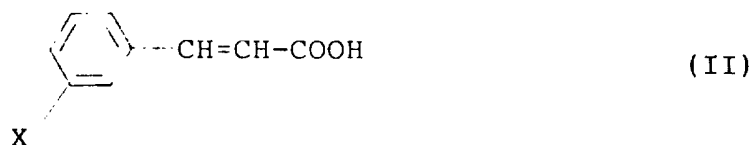
3-fluori-N-syklopentyyli-kanelihappoamidi,

3-fluori-N-sykloheptyylikanelihappoamidi,
3-fluori-N-syklo-oktyylikanelihappoamidi,
3-fluori-N-syklobutyylikanelihappoamidi,
3-fluori-N-sykloheksyylikanelihappoamidi,
3-kloori-N-syklopentyylikanelihappoamidi,
3-kloori-N-sykloheksyylikanelihappoamidi,
3-kloori-N-sykloheptyylikanelihappoamidi,
3-kloori-N-syklo-oktyylikanelihappoamidi,
3-kloori-N-syklobutyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-isobutyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-syklopropyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-tert.-butyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-syklobutyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-syklopentyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-sykloheksyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-sykloheptyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-syklo-oktyylikanelihappoamidi,
3-bromi-N-sykloheksyylimetyylikanelihappoamidi,
3-jodi-N-isobutyylikanelihappoamidi,
3-jodi-N-tert.-butyylikanelihappoamidi,
3-jodi-N-syklopropyylikanelihappoamidi,
3-jodi-N-syklopentyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-metyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-etyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-n-propyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-isopropyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-isobutyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-syklobutyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-syklopentyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-sykloheksyylikanelihappoamidi,
3-trifluorimetyyli-N-syklo-oktyylikanelihappoamidi ja
3-trifluorimetyyli-N-sykloheksyylimetyylikanelihappoamidi.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa millä tahansa tunnetulla synteessimenetelmällä, jolla valmistetaan analogi-

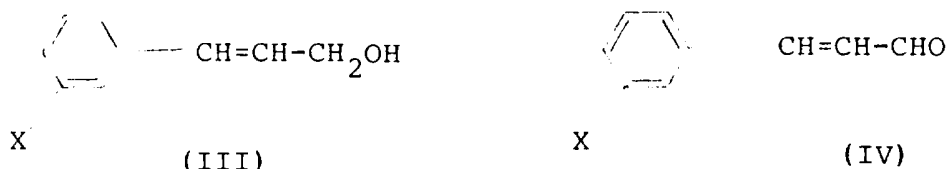
sen rakenteen omaavia kanelihappoamideja. Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan (I) mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi, on tunnusomaista, että

(a) kaavan R-NHW mukainen amiini saatetaan reagoimaan hapon kanssa, joka on



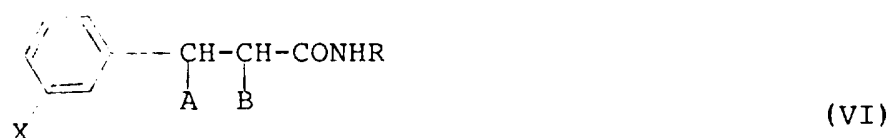
tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, jolloin R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I) ja W on vety tai poistuva ryhmä; tai

(b) kaavan R-NH₂ mukainen amiini saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen alkoholin tai kaavan (IV) mukaisen aldehyvin kanssa



joissa R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), alle 10⁰:een lämpötilassa nikkeli-peroksidin läsnäollessa inertissä nesteväliaineessa; tai

(c) yhdisteestä, jolla on kaava (VI)



jossa A ja B ovat samanlaiset ja molemmat merkitsevät halogeenia, tai toinen A:sta ja B:stä on halogeeni tai hydroksi ja toinen on vety, ja R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), lohkaistaan vettä, halogeenivetyä tai molekulaarista halogeenia.

Menetelmävaihtoehdossa (a) kaavan (II) mukaisen hapon reaktiokykyinen johdannainen voi olla tioesteri tai esteri (esim. alkyyliesteri tai tioesteri, jonka alkyyli-ssä on esim. 1-4 hiiliatomia), amidi, happohalogenidi (esim. happokloridi) tai happoanhydridi. Reaktio-olosuhteet voivat vaihdella laajalti riippuen asylointiaineesta, mutta reaktio suoritetaan yleensä keittämällä reaktant-

teja palautusjäähdyttäen, edullisesti inertissä reaktioväliaineessa, kuten eetterissä, bentseenissä, tolueenissa tai sykloheksaanissa.

Yhdisteen R-NH-W poistuva ryhmä W voi olla esim. -CO-H (formamidi), -CO-alkyyli, jonka alkyyliässä on esim. 1-4 hiiliatomia (amidi), -CONH₂ (urea), -CONHR, jossa R merkitsee samaa kuin kaavassa (I) (substituoitu urea), -COO-alkyyli (uretaani, jonka alkyyli-ryhmässä on 1-4 hiiliatomia), jolloin käytettäessä happoanhydridiä reaktioseokseen lisätään edullisesti katalyyttinen määrä rikkihappoa.

Edullisimmin reaktio suoritetaan saattamalla happokloridi reagoimaan sopivan amiinin kanssa. Tällöin käytetään edullisesti yksi ekvivalentti halogenidia kahta tai useampaa amiiniekvivalenttia kohti, vaikka amiiniylimäärä voidaan korvata myös muulla emäksellä, kuten trietyyliamiinilla, pyridiinillä, dimetyylianiiliinilla tai kalium- tai natriumkarbonaatilla. Reaktioväliaineena voidaan käyttää monia erilaisia poolisia tai poolittomia nesteitä, kuten vettä, alkanoleja, esim. metanolia, etanolia jne., eetteriä dioksaania, bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä, petrolieetteriä, sykloheksaaniä, tetrahydrofuraania, kloroformia tai hiilitetrakloridia. Lämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa esim. -10°C:sta reaktioseoksen palautustislämpötilaan.

Menetelmävaihtoehdossa (b) inertti nestemäinen reaktioväliaine voi olla esimerkiksi eetteri, bentseeni, tetrahydrofuraani tai petroliihiilivety.

Menetelmävaihtoehdossa (c) veden poistaminen kaavan (VI) mukaisesta α - tai β -hydroksiyhdisteestä voidaan suorittaa reaktiossa dehydratointiaineen, kuten emäksen (esim. natriumhydroksidin vesiliuos) tai väkevän rikkihapon tai polyfosforihapon kanssa. Monohalogeenivälituotteita voidaan käsitellä emäksellä (esim. kaliumhydroksidilla tai dimetyylianiiliinilla) tai niitä voidaan kuumentaa halogeenivedyn lohkaistukseksi. Dihalogeeniyhdisteet voidaan pelkistää esim. sinkillä ja etanolilla tai muuttaa dijodiyhdisteiksi kaliumjodidin avulla, ja tämän jälkeen niistä lohkaista molekulaarista jodia.

Kaavan (II) mukaiset hapot voidaan valmistaa tunnetuilla orgaanisen kemian menetelmillä, kuten Perkin'in synteesillä, Reformatsky'n reaktiolla tai Knoevenagel'in kondensointireaktiolla.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää imettäväisten, kuten hiirien, koirien ja kissojen ja ennen kaikkea ihmisen kouris-

tusten ennalta ehkäisevään käsittelyyn. Erityisesti niitä voidaan käyttää sekä suuren että pienen kaatumatautikohtauksen käsittelyyn, psykomotorisen epilepsia ja fokaalikohtausten käsittelyyn. Erityisen arvokas kouristuksenvastaisen tehonsa vuoksi on 3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidi.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, varsinkin 3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidia voidaan käyttää myös luurankolihasjenännityksen alentamiseen. Niitä voidaan esimerkiksi käyttää kohonneeseen luurankolihasjenännitykseen liittyvien tautitilojen kuten spastisuuden, liikajännityksen tai liikuntapakon käsittelyyn luurankolihasia rentouttamalla. Erityisesti näitä yhdisteitä voidaan käyttää seuraavien tautitilojen käsittelyyn ja oireiden helpottamiseen: parkinsonismi, tanssitauti, niveltulehdus, atetoosi, epileptinen tai tetanuskouristustila ja lihasspasmit, joiden aiheuttajana on lihastulehdus, nikamatulehdus, CP-aivovaurio tai pesäkekovettumatauti.

Kouristusten käsittelyyn tai ehkäisyyn tai lihasjenännityksen alentamiseen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää annoksina 2-200 mg/kehon-kg vrk:ssa. Sopivin annos riippuu tietenkin yhdisteen laadusta, potilaan tilasta ja lääkkeenantotavasta, mutta edullinen annos on alueella 20-60 mg/kg, sopivimmin 30-50 mg/kg vrk:ssa. Haluttu vuorokausiannos annetaan edullisesti jaettuna kolmeksi osa-annokseksi. Sopivassa lääkkeenantotavassa käytetään esimerkiksi tabletteja, joista jokainen sisältää 100-500 mg kaavan (I) mukais-
ta yhdistettä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden edulliset ominaisuudet ja vertailu GB-patenttijulkaisusta 663 903 tunnettuun yhdisteeseen ilmenevät seuraavista koe-esimerkeistä.

Koe-esimerkki 1: Kouristuksenvastainen aktiivisuus

Edellä mainitussa farmakologisessa MES-kokeessa hiirillä saatiin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä intraperitoneaalisti seuraavat ED₅₀-arvot:

	ED ₅₀	(mg/kg)
<u>Kaavan (I) mukainen yhdiste</u>		
Trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi		60
Trans-3-bromi-N-syklopropyylikanelihappoamidi		77
Trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidi		56
Trans-3-bromi-N-isobutyylikanelihappoamidi		46
Trans-3-fluorikanelihappoamidi		58

GB-patenttijulkaisusta 663 903 tunnettu N-isopropyylikanelihappoamidi sitävastoin todettiin tässä kokeessa tehottomaksi annoksella 130 mg/kg ja kemiallisesti indusoidussa metratsolikohtauskokeessa (MET) sen ED_{50} -arvo oli 130 mg/kg.

Koe-esimerkki 2: Lihasrelaksanttiaktiivisuus

3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidin vaikutusta keskeisesti vaikuttavana lihasrelaksanttina määritettiin käyttäen menetelmää, jonka ovat kuvanneet Berger, F.M. ja Bradley, W., Br. J. Pharmacol. Chemother. 1(1946) 265-272 ja Grankshaw, D.P. ja Raper, C., Br. J. Pharmacol. 38 (1970) 148-156. Oraaliannoksella 100-150 mg/kg yhdiste vaimensi polysynaptisen refleksin aiheuttamat supistumat kissalla vaikuttamatta monosynaptiseen polvirefleksiin.

Koe-esimerkki 3: Kouristuksenvastainen aktiivisuus

Kun trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidia annettiin rotille MES-kokeen mukaisesti, saatiin oraaliannossa $ED_{50} = 20+6$ mg/kg ja intraperitoneaalissa annossa $ED_{50} = 18+3$ mg/kg.

Lääkekäytössä kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan antaa puhtaina kemikaaleina tai edullisemmin yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa farmaseuttisena koostumuksena. Kantaja-aineen on tietenkin oltava hyväksyttävä siinä mielessä, että se sopii yhteen koostumuksen toisten aineosien kanssa eikä ole haitallinen koostumuksen saajalle. Kantaja-aine voi olla kiinteä tai nestemäinen tai kiinteiden ja nestemäisten aineiden seos, ja koostumus formuloidaan edullisesti siten, että se sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä annosyksikkönä, esim. tablettina, kapselina tai tärkkelyskapselina oraaliin lääkeantoon tai suppositorina rektaaliin lääkeantoon. Esillä olevan keksinnön koostumuksissa voi olla mukana myös muita farmaseuttisesti aktiivisia aineita ja koostumus voidaan valmistaa millä tahansa farmasiassa hyvin tunnetulla menetelmällä, mikä lähinnä käsittää aineosien sekoittamisen yhteen. Yksikköannokset oraaliin, rektaaliin tai parenteraaliin antoon sisältävät sopivasti kaavan (I) mukaista yhdistettä 100-500 mg.

Oraaliin lääkeantoon yhdisteen hienot jauheet tai rakeet voivat sisältää laimennusaineita ja dispergointi- ja pinta-aktiivisia aineita, ja ne voivat olla vesipitoisina lääkkeinä tai siirappeina, kapseleina tai tärkkelyskapseleina kuivassa tilassa tai vesipitoisena tai vedettömänä suspensiona, joka voi sisältää lisänä suspendoin-

tiainetta, tabletteina, edullisesti valmistettuina aktiiviainetta ja laimennusainetta sisältävistä rakeista puristamalla sideaineen ja voiteluaineen kanssa, tai vesisuspensiona, siirappina tai öljy/vedessä- tai vesi/-öljyssä-emulsiona, jotka saattavat myös sisältää maku-, säilöntä-, suspendointi-, paksunnos- ja emulgointiaineita. Rakeet ja tabletit voivat olla päällystettyjä ja tabletissa voi olla jakoura.

Parenteraaliin lääkeantoon (intramuskulaari tai intraperitoneaali ruiske) yhdisteet voivat olla yhden tai useamman annoksen sisältävässä säiliössä vesipitoisena tai vedettömänä injektiooliuoksena, joka voi sisältää antioksidantteja, puskureita, bakteerimyrkkyjä ja liuennaita aineita, jotka tekevät liuoksen isotoniseksi veren kanssa, tai vesipitoisena tai vedettömänä suspensiona, joka saattaa sisältää lisäksi suspendointiaineita ja paksunnosaineita; käytettäessä valmistettavat injektiooliuokset ja suspensiot voidaan valmistaa steriilistä jauheista, rakeista tai tableteista, jotka voivat sisältää laimennus-, dispergointi- ja pinta-aktiivisia aineita, sideaineita ja voiteluaineita.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1: Trans-3-bromi-N-syklopropyylikanelihappoamidi

Trans-3-bromikanelihapon (sp. 177-179^o, 11,4 g) tionyylikloridin (11,9 g) ja kuivan bentseenin (150 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 2 tuntia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin trans-3-bromikanelihappokloridia (12,2 g) kp. 100 - 100,5^o/0,2 mmHg.

Trans-3-bromikanelihappokloridin (12,2 g) liuos kuivassa toluenissa (150 ml) lisättiin tipoittain (nopeasti) voimakkaasti sekoittaen syklopropyyliamiinin (6,3 g) liuokseen kuivassa toluenissa (150 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten 30-35^o:ssa vielä tunnin ajan, liuotin ja ylimääräinen amiini haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöstä hierrettiin vedessä syklopropyyliamiinihydrokloridin poistamiseksi. Tuote suodatettiin, pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja sitten vedellä. Se kiteytettiin etanolivesiseoksesta (1:10), jolloin saatiin valkeata kiteistä trans-3-bromi-N-syklopropyylikanelihappoamidia, sp. 110-111^o. Alkuaineanalyysi, NMR ja IR vastasivat kaikki odotettua kaavaa. Ohutker-

roskromatografiassa saatiin yksi täplä piihappogeeelillä heksaani-etanoliseoksilla 5:1 ja 3:1.

Esimerkki 2: Trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi

3-fluori-bentsaldehydin (40 g), malonihapon (47 g) ja 10 g pyridiiniä ja 5 g piperidiiniä sisältävän etanoliliuoksen (150 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin vettä (300 ml), jolloin saatiin kiteistä trans-3-fluorikanelihappoa, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivatettiin. Trans-3-fluorikanelihappoa, sp. 162-163°, saatiin 84 %:n saannolla.

Trans-3-fluorikanelihapon (32,3 g), tionyylikloridin (48 g) ja kuivan bentseenin (300 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin trans-3-fluorikanelihappokloridia öljynä.

Trans-3-fluorikanelihappokloridin (3,3 g) liuos kuivassa toluenissa (100 ml) lisättiin sekoittaen huoneen lämpötilassa syklopropyyliamiinin (2,5 g) liuokseen kuivassa eetterissä (100 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 2 tuntia 30-34°:ssa sitten liuotin ja ylimääräinen amiini poistettiin alennetussa paineessa. Jäännöstä hierrettiin veden kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin etanoli-vesiseoksesta (1:10), jolloin saatiin trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi, sp. 90-91°. Alkuaineanalyysi, NMR ja IR vahvistivat rakenteen. Ohutkerroskromatografiassa saatiin piihappogeeelillä yksi täplä heksaanietanoliseoksilla 5:1 ja 3:1.

Esimerkki 3: Trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidi

Esimerkkien 1 ja 2 kanssa analogisesti saatettiin 3-trifluorimetyylikanelihappokloridi reagoimaan syklopropyyliamiinin kanssa, jolloin saatiin trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidia, sp. 73°.

Esimerkki 4: Trans-3-bromi-N-isobutyrylikanelihappoamidi

Esimerkkien 1 ja 2 menetelmän kanssa analogisesti saatettiin 3-bromi-kanelihappokloridi reagoimaan isobutyryliamiinin kanssa, jolloin saatiin trans-3-bromi-N-isobutyrylikanelihappoamidia, sp. 104-105°.

Esimerkki 5: Trans-3-fluorikanelihappoamidi

3-fluoribentsaldehydin (40 g), malonihapon (47 g) ja 10 g pyridiiniä ja 5 g piperidiiniä sisältävän etanoliliuoksen (150 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären ja sekoittaen 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin vettä (300 ml), jolloin saatiin kiteistä trans-3-fluorikanelihappoa, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Saadun trans-3-fluorikanelihapon sp. 162-163°.

Trans-3-fluorikanelihapon (32,3 g), tionyylikloridin (48 g) ja kuivan bentseenin (300 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 2 tuntia. Liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin trans-3-fluorikanelihappokloridia öljynä.

Trans-3-fluorikanelihappokloridin (5,7 g) liuokseen kuivassa tolueenissa (50 ml) johdettiin hitaasti ammoniakkia samalla voimakkaasti sekoittaen kunnes ammoniumkloridia ei enää muodostunut. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 30 minuuttia. Liuotin ja ylimääräinen ammoniakki poistettiin sitten alennetussa paineessa, ja jäännöstä hierrettiin vedessä. Kiteyttämällä etanolivesiseoksesta (1:10) saatiin trans-3-fluorikanelihappoamidia, sp. 121-122°.

Alkuaineanalyysi, NMR ja IR olivat odotetun rakenteen mukaiset. Ohutkerroskromatografiassa saatiin piihappogeelillä yksi täplä heksaani-etanoliseoksilla 5:1 ja 3:1.

Esimerkit 6-42

Noudattamalla esimerkin 1 menetelmää valmistettiin seuraavat trans-kanelihappoamidijohdannaiset (kaikissa tapauksissa vahvistettiin rakenne alkuaineanalyysillä ja NMR- ja IR-spektreillä), jotka ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X ja R merkitsevät taulukossa esitettyä.

<u>Esimerkki</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Sp. °C</u>
6	F	syklopentyyli	138-139
7	F	sykloheksyyli	150
8	F	sykloheptyyli	152
9	F	syklo-oktyyli	149-150
10	Cl	syklopentyyli	107-108
11	Cl	sykloheksyyli	153-154
12	Cl	sykloheptyyli	119-120
13	Cl	syklo-oktyyli	91-92
14	Br	syklopentyyli	109-110
15	Br	sykloheksyyli	158
16	Br	sykloheptyyli	101-102
17	Br	sykloheksyyylimettyyli	120-121
18	I	syklopentyyli	126-127
19	CF ₃	syklopentyyli	90-92
20	CF ₃	sykloheksyyli	125
21	CF ₃	sykloheptyyli	98-100
22	CF ₃	syklo-oktyyli	80
23	CF ₃	sykloheksyyylimettyyli	96,5-97,5
24	F	C ₂ H ₅	97
25	F	isopropyyli	95-96
26	F	syklobutyyli	105
27	CF ₃	syklobutyyli	132
28	Cl ₃	syklopropyyli	112-113
29	Cl	syklobutyyli	99
30	Br	tert.-butyyli	154
31	Br	syklobutyyli	114-115
32	Br	syklo-oktyyli	101
33	I	isobutyyli	109-110
34	I	tert.-butyyli	152-153
35	I	syklopropyyli	123
36	CF ₃	H	102
37	CF ₃	CH ₃	125
38	CF ₃	C ₂ H ₅	90
39	CF ₃	n-propyyli	82-83
40	CF ₃	isopropyyli	116
41	CF ₃	isobutyyli	93

Esimerkki 42: Trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidi

Suspensiosta, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (9,5 g) kuivassa eetterissä (100 ml), poistettiin ilma kuivalla typellä. Suspensioon, jota pidettiin lämpötilassa alle 10°C lisättiin noin 60 minuutin kuluessa tipoitain, samalla sekoittaen, liuos, jossa oli 3-trifluorimetyylikanelihiappokloridia (23,4 g) kuivassa eetterissä (200 ml). Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin $10-15^{\circ}\text{C}$:ssa 3-4 tuntia. Ylimääräinen pelkistin hajotettiin lisäämällä varovasti etanolia (5 ml) ja sen jälkeen kyllästettyä natriumkaliumtartraattivesiliuosta (50 ml). Saatu valkea kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Pesuun käytetty eetteri yhdistettiin reaktioseoksen eetterifaasiin. Vesifaasi pestiin eetterillä, minkä jälkeen eetteriliuokset yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin trans-3-trifluorimetyylikanelihiappoalkoholia öljynä. Liuokseen, jossa oli trans-3-trifluorimetyylikanelihiappoalkoholia (5,1 g) ja syklopropyyliamiinia (25 g) kuivassa eetterissä (400 ml), lisättiin $-20...-25^{\circ}\text{C}$:ssa juuri valmistettua /ks. Nakagawa, et al., J. Org. Chem. 27(1962)1597/ nikkeli-peroksidia pieninä erinä noin tunnin kuluessa samalla sekoittaen. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin vielä 4 tuntia $-20...-25^{\circ}\text{C}$:ssa. Ylimääräinen nikkeli-peroksidi poistettiin suodattamalla ja pestiin metanolilla. Pesuun käytetty metanoli lisättiin eetteriliuokseen ja saatu liuos haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu öljymäinen jäännös pestiin huolellisesti pentaanilla ja liuotettiin sen jälkeen etanoliin (20 ml). Etanoliinliuokseen lisättiin pentaania (noin 75 ml), jolloin saostui kiinteää tuotetta, joka kiteytettiin etanoli-vesi-seoksesta. Saatiin trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidia, sp. 73°C .

Esimerkki 43: Trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi

(i) N-syklopropyyli-3-(3-fluorifenyyli)-2,3-dibromipropionihappoamidi

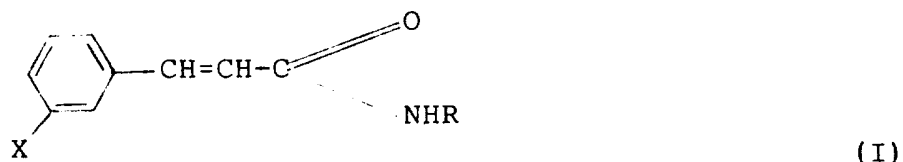
Seokseen, jossa oli 3-(3-fluorifenyyli)-2,3-dibromipropionihappoa (0,039 moolia) bentseenissä (50 ml), lisättiin ylimäärin tionyylikloridia ja saatua seosta kuumennettiin 2 tuntia vesihöyryhauhteella. Syntynyt kirkas liuos haihdutettiin jolloin saatiin happokloridi.

Happokloridi liuotettiin asetonitriiliin (100 ml) ja saatuun seokseen lisättiin syklopropyyliamiinia (0,039 moolia) trietyyliaminissa (5 ml) 10°C:ssa. Liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin N-syklopropyyli-3-(3-fluorifenyyli)-2,3-dibromipropionihappoamidia.

(ii) Trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi

Seokseen, jossa oli N-syklopropyyli-3-(3-fluorifenyyli)-2,3-dibromipropionihappoamidia (0,012 moolia) ja yhdistettä $(n-C_4H_9)_3^+P$ $(n-C_{16}H_{33})Br^-$ (0,0012 moolia) tolueenissa (10 ml), lisättiin natriumjodidia (0,0012 moolia) ja natriumtiosulfaattia (0,048 moolia) vedessä (10 ml), ja saatua seosta kuumennettiin 16 tuntia 90°C:ssa. Haihduttamalla ja eristämällä saatiin trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidia, sp. 90-91°C.

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kanelihappoamidien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



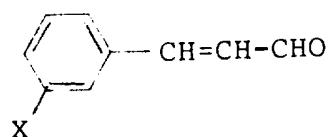
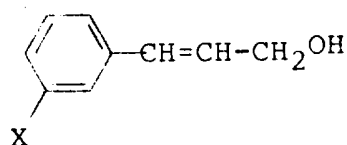
jossa X on fluori, kloori, bromi, jodi tai trifluorimetyyli, ja R on 4-8 hiiliatomia sisältävä haarautunut alkyyli, 3-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, jonka sykloalkyyliosassa on 3-8 hiiliatomia ja alkyyliosassa on 1-3 hiiliatomia, ja X:n ollessa fluori tai trifluorimetyyli R voi olla myös vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, sillä edellytyksellä, ettei R ole haarautunut alkyyli, kun X on kloori, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaavan R-NHW mukainen amiini saatetaan reagoimaan hapon kanssa, jolla on kaava (II)



tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, jolloin R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I) ja W on vety tai poistuva ryhmä; tai

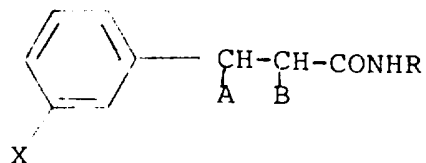
(b) kaavan R-NH₂ mukainen amiini saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen alkoholin tai kaavan (IV) mukaisen aldehydin kanssa



joissa R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), alle 10°C:een lämpötilassa nikkeli-peroksidin läsnäollessa inertissä nesteväliai-

nessa; tai

(c) yhdisteestä, jolla on kaava (VI)



(VI)

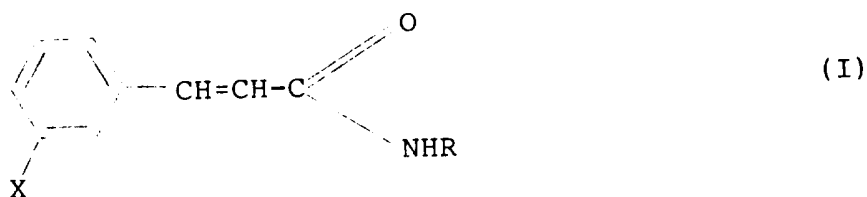
jossa A ja B ovat samanlaiset ja molemmat merkitsevät halogeenia, tai toinen A:sta ja B:stä on halogeeni tai hydroksi ja toinen on vety, ja R ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), lohkaistaan vettä, halogeenivetyä tai molekulaarista halogeenia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että valmistetaan trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 (a) mukainen menetelmä trans-3-fluori-N-syklopropyylikanelihappoamidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että trans-3-fluorikanelihappokloridi saatetaan reagoimaan syklopropyyliamiinin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 (a) mukainen menetelmä trans-3-trifluorimetyyli-N-syklopropyylikanelihappoamidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että trans-3-trifluorimetyyli-kanelihappokloridi saatetaan reagoimaan syklopropyyliamiinin kanssa.

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara kanelsyraamider med formeln (I)



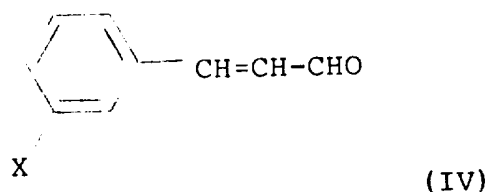
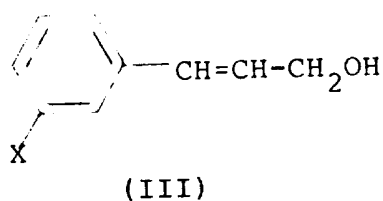
vari X är fluor, klor, brom, jod eller trifluormetyl och R är förgrenad alkyl med 4-8 kolatomer, cykloalkyl med 3-8 kolatomer, cykloalkylalkyl vari cykloalkyldelen har 3-8 kolatomer och alkyliden 1-3 kolatomer, och då X är fluor eller trifluormetyl kan R även vara väte eller alkyl med 1-3 kolatomer, med villkor att R ej är förgrenad alkyl då X är klor, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en amin med formeln R-NH₂ omsättes med en syra med formeln (II)



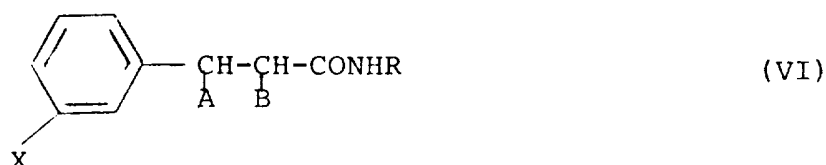
eller ett reaktivt derivat därav, varvid R och X betecknar samma som i formeln (I) och W är väte eller en avgående grupp; eller

(b) en amin med formeln R-NH₂ omsätts med en alkohol med formeln (III) eller en aldehyd med formeln (IV)



vari R och X betecknar samma som i formeln (I), vid en temperatur under 10°C i närvaro av nickelperoxid i ett inert flytande medium; eller

(c) från en förening med formeln (VI)



vari A och B är lika och vardera betecknar halogen, eller någondera av A och B är halogen eller hydroxi och den andra är väte, och R och X betecknar samma som i formel (I), elimineras vatten, en vätehalogenid eller molekylär halogen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer trans-3-fluor-N-cyklopropylkannelsyraamid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 (a) för framställning av trans-3-fluor-N-cyklopropylkannelsyraamid, k ä n n e t e c k n a t därav, att trans-3-fluorkannelsyraklorid omsätts med cyklopropylamin.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 (a) för framställning av trans-3-trifluormetyl-N-cyklopropylkannelsyraamid, k ä n n e t e c k n a t därav, att trans-3-trifluormetylkannelsyraklorid omsätts med cyklopropylamin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 752257 (C 07 C 103/76).