



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209865
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/58

- (22) Přihlášeno 08 08 75
(21) (PV 1782-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 08 74
(35279/74) Velká Británie
(40) Zveřejněno 31 03 81
(45) Vydáno 15 06 84

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

(54) Způsob výroby substituovaných amidů kyseliny skořicové

1

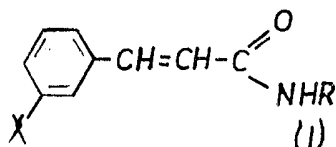
Vynález se týká způsobu výroby substituovaných amidů kyseliny skořicové, biologicky aktivních a popisuje také farmaceutické přípravky s obsahem uvedené látky i jejich použití v lékařství.

Bylo nalezeno, že substituované amidy kyseliny skořicové obecného vzorce I, jak jsou zde dále definovány, se vyznačují u savců protikřečovým působením, jak to bylo dokázáno na myších při vyhodnocování účinků předmětných sloučenin a za použití známých farmakologických testů.

Těmito testy jsou:

1. Test maximálního elektrošoku u myší; postup popsal Woodbury a Davenport, Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. **92**, 97 (1952).
2. Tetrazolový test přidržení myší; postup popsal Swinyard, Brown a Goodman, J. Pharmacol. Exp. Therap. **106**, 319 (1952).

V obecném vzorci I

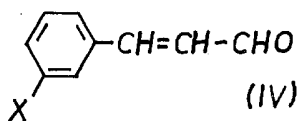
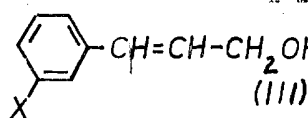


2

znamená X chlor, brom nebo jod, R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a to za předpokladu, že R má jiný význam než vodík, znamená-li X chlor; výhodnou konfigurací je trans-uspořádání sloučenin obecného vzorce I, a sloučenina, kde v obecném vzorci I znamená R ethylovou skupinu, X znamená brom, se vyznačuje zcela mimořádnou protikřečovou účinností při obou zde výše zmíněných farmakologických testech. Jako další příklady sloučenin spadajících do rozsahu tohoto vynálezu a do rozsahu sloučenin obecného vzorce I, lze jmenovat:

N-methylamid kyseliny 3-bromskořicové,
N-n-propylamid kyseliny 3-bromskořicové,
N-isopropylamid kyseliny 3-bromskořicové,
N-methylamid kyseliny 3-chlorskořicové,
N-ethylamid kyseliny 3-chlorskořicové,
N-propylamid kyseliny 3-chlorskořicové.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat z odpovídajícího alkoholu nebo aldehydu obecných vzorců II a III



kde X má významy, uvedené u obecného vzorce I, a to reakcí s odpovídajícím aminem obecného vzorce RNH_2 za přítomnosti peroxidu niklu a v inertním prostředí, jako je ether, benzen, tetrahydrofuran nebo petrol-ether, přičemž se reakce provádí za teploty do 10°C .

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat při léčbě nebo profylaxi křečových stavů u živočichů, jako jsou myši, psi a kočky, a zvláště potom u lidí. Zejména se mohou použít při léčení velkých epileptických záchvatů (grand mal), malých epileptických záchvatů (petit mal), psychometrické epilepsie a místních křečí v dávkách 2 až 200 mg/kg hmotnosti těla za den. Optimální dávka pochopitelně kolísá v závislosti na povaze sloučeniny, stavu léčeného a způsobu podání, ale výhodná je dávka v rozmezí 20 až 60 mg/kg nejvýhodněji 30 až 50 mg/kg hmotnosti těla na den. Vhodná denní dávka se s výhodou podává ve třech rozdělených dávkách. Například lze uvést mezi vhodnými formami podávání tablety, z nichž každá obsahuje 100 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I.

Při použití v lékařství se sloučeniny obecného vzorce I mohou podávat jako chemicky čisté látky, ale s výhodou se zpracovávají s vhodným nosičem do formy farmaceutického přípravku. Nosič musí být pochopitelně přijatelný v tom smyslu, aby byl kompatibilní s dalšími složkami přípravku, a aby nepůsobil škodlivě na obal přípravku. Nosič může být pevný nebo kapalný, nebo může jít o směs pevných a kapalných látek, a s výhodou se zpracovávají nosiče za přidání sloučeniny obecného vzorce I jako přípravek jednotkového dávkování, například ve formě tablet, kapslí nebo voňavek pro orální podávání, nebo ve formě čípků pro rektální podávání. Mohou se současně přidat i další farmaceuticky aktivní látky do přípravků podle tohoto vynálezu a přípravky se mohou tvarovat jakýmkoli z běžných postupů, používaných ve farmacii, což v podstatě záleží v míchání složek. Přípravky s jednotkovými dávkami pro orální, rektální nebo parenterální podávání (viz dále) obsahují obvykle sloučeninu obecného vzorce I v množství od 100 až do 500 mg.

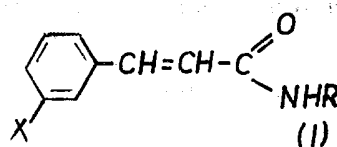
Pro orální podávání mohou jemné prášky nebo granule předmětných sloučenin obsahovat ředidla, disperzní činidla a povrchové

vě aktivní látky, a může se jednat o prášky ke vysypání do vody, nebo o sirupy; dále mohou být vhodnou formou kapsle nebo sáčky v suchém stavu nebo to mohou být vodné nebo nevodné suspenze přičemž lze přidávat i suspenzní činidla. Dále přicházejí v úvahu tablety, s výhodou vyrobené z granulí účinné složky a ředidla lisováním za použití pojiv a kluzných činidel, nebo se dají použít suspenze ve vodě, v sirupu nebo v oleji, nebo emulze vody v oleji, přičemž se rovněž mohou přidávat příchutě, konzervační činidla, suspenzní činidla, zhušťovadla a emulgátory. Granule nebo tablety mohou být opatřeny krycí vrstvou, a na tabletách mohou být zářezy k rozlomení tablety.

Pro parenterální podávání (intramuskulárně nebo intraperitoneálními injekcemi) se mohou sloučeniny podle vynálezu podávat v jednotkových dávkách, nebo mohou být v zásobníčku s větším počtem dávek, a to ve vodných nebo nevodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat antioxidační látky, pufrý, bakteriostatika nebo rozpustné látky, upravující tlak roztoku na izometrický s krví. Nebo se mohou podávat ve formě vodných nebo nevodných suspenzí, přičemž se mohou rovněž podávat suspenzní činidla a zahušťovadla; injekční roztoky a suspenze podávané čas od času se mohou připravovat ze sterilních prášků, granulí nebo tablet, které mohou obsahovat ředidla, disperzní činidla a povrchově aktivní látky, dále pojiva a kluzná činidla.

Z předchozího popisu je patrné, že ve smyslu tohoto vynálezu spadá do jeho rozsahu nový způsob, který je zde popsán, záležející principiálně, ale nikoli výlučně v přípravě

a) sloučeniny obecného vzorce I



kde X znamená chlor, brom nebo jod, a R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

b) sloučenin obecného vzorce I s konfigurací trans,

c) N-ethylamidu kyseliny 3-bromskořicové,

d) přičemž sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat zvláště zde popsáním způsobem.

Dále se popisují farmaceutické přípravky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky vhodný nosič, přičemž předmětné látky se dají použít při léčení nebo profylaxi křečí savců, což záleží v podávání protikřečově působícího a netoxického množství sloučeniny obecného vzorce I.

Předpokládá se, že všechny sloučeniny o-

becného vzorce I jsou nové s výjimkou té, kde X znamená chlor a R znamená vodík. Tato látka je popsána v literatuře, viz Chem. Abstr. 72, 21696 (1970) jako meziprodukt pro syntézu odpovídajících derivátů, ale není jí připisována žádná farmakologická účinnost.

Další příklady popisují provedení postupu podle tohoto vynálezu, aniž znamenají jakékoli omezení rozsahu vynálezu. Všechny teplotní údaje jsou ve stupních Celsia.

Příklad 1

N-Ethylamid kyseliny 3-bromskořicové

Ze suspenze 9,5 g hydridu hlinitolithného v 100 ml bezvodého etheru se vypudí vzduch zaváděním suchého dusíku, načež se do suspenze za teploty 10 °C přikapává během asi hodiny za míchání roztok 24,5 g chloridu kyseliny 3-bromskořicové v 200 ml bezvodého etheru. Po skončeném přidávání se reakční směs míchá 3 až 4 hodiny za teploty 10 až 15 °C, nadbytek redukčního činidla se rozruší opatrným přidáním 5 ml ethanolu, a potom se přidá 50 ml nasyceného vodného roztoku vinanu sodnodraselného. Vyloučená pevná bílá látka se odfiltruje a promyje etherem, podíly etheru z promývání se spojí s etherovou vrstvou z reakční směsi. Vodný podíl se promyje etherem, všechny roztoky v etheru se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, a zahuštěním za sníženého tlaku se získá 16,7 g olejovitého trans-3-bromfenylakrylalkoholu ve formě oleje.

K roztoku 5,4 g uvedeného alkoholu a 22,5 g ethylaminu v 400 ml bezvodého etheru se přidává za neustálého míchání během přibližně hodiny a za chlazení na -20 až -25 °C po malých dávkách čerstvě připravený peroxid niklu (viz Nakagawa a spol., J. Org. Chem. 27, 1957 (1962)). Reakční směs se za chlazení na -20 až -25 °C míchá další 4 hodiny, nadbytečný peroxid niklu se odfiltruje, promyje se methanolem, methanolvý podíl z promývání se přidá k roztoku v etheru, a spojený roztok se zahustí za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek, který se takto získá, se důkladně promyje pentanem, načež se rozpustí v 20 ml ethanolu. K získanému roztoku v ethanolu se přidá 75 ml pentanu, a tím začne pomalu krystalovat produkt, který se překrystaluje ze směsi 10 ml ethanolu a 200 ml vody. Získá se tím N-ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové o teplotě tání 88 až 89 °C.

Příklad 2

Čípek se připraví z těchto složek

ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové	300 mg
kakaové máslo	2000 mg

Příklad 3

Měkká želatinová kapsle se naplní těmito složkami:

ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové	300 mg
laktóza	75 mg
kukuřičný škrob	20 mg
kysličník křemičitý	2 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	3 mg

Příklad 4

Sirupovitá suspenze se připraví z těchto dále uvedených složek:

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

Příklad 5

Lisovaná tableta se připraví z těchto dále uvedených složek:

N-ethylamid 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 6

Při testu maximálního elektrošoku, jak zde byla o něm zmínka, se vyznačuje N-ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové hodnotou ED₅₀.

při orálním podávání myším	krysám
80 mg/kg	26 mg/kg

Příklad 7

Protikřečová účinnost sloučenin pro myši byla zjištěna za použití testu maximálního elektrošoku, provedeného postupem, který popsali Woodbury a Davenport (viz výše), za použití rohovkových elektrod a přístroje „Wahlquist Elektroschock Stimulator Model E“, výrobce Wahlquist Instrument Co., Salt Lake City, Utah, USA.

N-ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové se suspenduje v 0,5% vodné roztoku methylcelulózy za homogenizování v tkáňovém homogenizačním drtiči tak, že vznikají částčky takové velikosti, že nad 51% částček má velikost do 5 mikronů, a nad 87%

částec má velikost pod 20 mikronů, a připraví se suspenze o koncentraci 5, 7,5, 10, 15 a 20 mg sloučeniny na 1 ml roztoku methylcelulózy. Samci myši (ICR Blue Spruce) o průměrné hmotnosti 22 g se rozdělí na 6 skupin, z nichž každá obsahuje 10 myši. Suspenze N-ethylamidu kyseliny trans-3-bromskořicové se podává hodinu před vlastním testem per os přímým injikováním do žaludku myši. Kontrolní myška dostane ekvivalentní objem vodného 0,57% roztoku methylcelulózy per os rovněž hodinu před testem. Proud 50 mA se zavede na 0,2 sekundy

do rohovky myši, zjistí se doba, která uplyne mezi chvilkou elektrošoku a křečí extenzoru zadní končetiny (křečové protažení zadní končetiny), a to se zaznamená jako latence protažení zadní končetiny. Předpokládá se, že zvířata jsou chráněna, je-li blokována křečová složka extenzoru zadní končetiny. Zvýšení průměru latencí ve srovnání s kontrolním pokusem je rovněž náznakem protikřečové účinnosti.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Dávka, mg/kg Myš ve skupině	Latence protažení zadní končetiny (v sekundách)					
	0 [kontrola]	50	75	100	150	200
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	1,8	+/	+/	1,2	+/	+/
2	2,0	+/	2,8	4,8	+/	+/
3	1,5	1,8	3,3	+/	+/	+/
4	1,8	1,8	2,1	2,2	+/	+/
5	1,2	1,2	3,2	+/	+/	+/
6	1,2	1,2	+/	+/	+/	+/
7	1,2	+/	1,8	1,8	+/	+/
8	1,8	1,2	2,8	+/	+/	+/
9	1,8	1,2	+/	+/	+/	+/
10	1,8	2,2	+/	1,5	+/	+/
% chráněných	0	30	40	50	100	100
Průměrná latence	1,61	1,51	2,66	2,30	—	—

+/- = chráněna

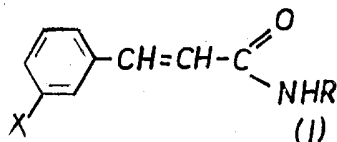
Z výše uvedených výsledků testu (% ochrany) je jasné, že N-ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové se vyznačuje účinností ve smyslu prevence křečového protažení zadní končetiny u myši v důsledku elektrošoku.

Každá skupina obsahovala 10 myši a různé skupiny byly použity pro každé dávkování. +/- znamená ochranu proti elektrošoku.

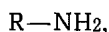
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných amidů kyseliny skořicové obecného vzorce I

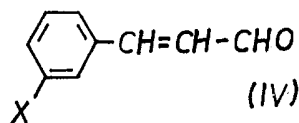
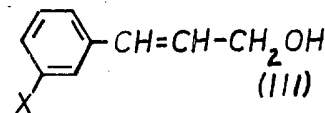
lem nebo aldehydem obecného vzorce III nebo IV



kde X znamená chlor, brom nebo jod, a R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a to za podmínky, že R má jiný význam než vodík, znamená-li X chlor, vyznačený tím, že se působí na amin obecného vzorce



kde R má výše uvedené významy, alkoholo-



kde X má významy uvedené u obecného vzorce I, přičemž se reakce provádí za chlazení pod teplotu 10 °C za přítomnosti peroxidu niklu a v inertním kapalném prostředí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III nebo IV, kde X znamená chlor, brom nebo jod, aminem obecného vzorce RNH_2 , kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí amoniakem na sloučeninu obecného vzorce III nebo IV, kde X znamená brom nebo jod.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí ethylaminem na sloučeninu obecného vzorce III nebo IV, kde X znamená brom.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se působí aminem obecného vzorce

RNH_2 , kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, na trans-sloučeninu obecného vzorce III nebo trans-sloučeninu obecného vzorce IV.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí ethylaminem na trans-sloučeninu obecného vzorce III, kde X znamená brom nebo trans-sloučeninu obecného vzorce IV, kde X znamená brom.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III nebo IV aminem obecného vzorce RNH_2 , kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, za přítomnosti etheru, benzeu, tetrahydrofuranu nebo uhlovodíku z ropy.