



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

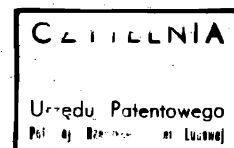
Zgłoszono: 02.02.77 (P. 214782)

Pierwszeństwo: 03.02.76 dla zastrz. 1—4
Wielka Brytania
06.08.76 dla zastrz. 5—13
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 07.05.79

Opis patentowy opublikowano: 25.07.1983

Int. Cl³
C07C 103/58



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu cynamonowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów kwasu cynamonowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu albo rodnik trójfluorometylowy, a R oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 4—8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—8 atomach węgla albo rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym rodnik cykloalkilowy zawiera 3—8 atomów węgla, a rodnik alkilowy zawiera 1—3 atomów węgla, zaś gdy X oznacza atom fluoru lub rodnik trójfluorometylowy, wówczas R może też oznaczać atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla.

Związki o wzorze 1, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, wykazują działanie przeciwdrgawkowe u ssaków, co potwierdziły badania przeprowadzane na myszach, a mianowicie metodą maksymalnego szoku elektrycznego (MES), opisaną przez Woodbury i Davenport, Arch. inż. Farmacodyn Ther. 92, str. 97—107 (1952) i metodą Testu metrazolowego (MET), opisaną przez Swinyard, Brown i Goodman, J. Pharmacol, Exp. Therap. 106, str. 319—330 (1952).

Szczególnie cenne właściwości mają związki o wzorze 1 w konfiguracji trans.

Podklasę związków o wzorze 1 stanowią te, w których X oznacza atom fluoru lub rodnik trójfluorometylowy i R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla.

2

Inną podklasę stanowią związki o wzorze 1, w których X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu albo rodnik trójfluorometylowy i R oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 4—8 atomach węgla, np. taki jak izobutyłowy, II-rzęd. butylowy i III-rzęd. butylowy oraz ich homologi pentylowe, heksylowe, heptyłowe i oktyłowe.

Dalszą podklasę stanowią związki o wzorze 1, w których X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu albo rodnik trójfluorometylowy i R oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—8, zwłaszcza o 3—6 atomach węgla, a w szczególności rodnik cyklopropylowy. Inną wreszcie podklasę stanowią te związki o wzorze 1, w których R oznacza rodnik cykloalkiloalkilowy.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie wytwarza się przez odszczepianie wody, chlorowco-wodoru lub cząsteczkowego chlorowca ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, A i B są jednakowe i oznaczają atomy chlorowca albo jeden z tych podstawników oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową. Odszczepianie wody ze związków α — lub β -hydroksylowych o wzorze 2 można przeprowadzać działając środkiem odwadniającym, takim jak zasada, np. wodny roztwór wodorotlenku sodowego, albo stężonym kwasem siarkowym lub kwasem polifosforowym.

Związki monochlorowcowe można traktować zasadą, np. wodorotlenkiem potasowym albo dwumetyloaniliną albo wprost ogrzewać, powodując odszczepianie się chlorowcowodoru. Związki dwuchlorowcowe można poddawać np. reakcji z cynkiem i etanolem, albo przeprowadzać w związki dwujodowe, działając jodkiem potasu, a następnie odszczepiać molekularny jod.

Związki o wzorze 1 mogą być stosowane do leczenia drgawek lub do zapobiegania tym schorzeniom u ssaków takich jak myszy, psy i koty, a co najważniejsze, również w medycynie ludzkiej. W szczególności mogą być one stosowane w przypadkach pełnych lub niepełnych napadów padaczki, psychoruchowej epilepsji i nagłych, ogniskowych napadach padaczki. Szczególnie cenne właściwości przeciwdrgawkowe ma N-cyklopropyloamid kwasu 3-trójtfluorometylocynamonowego.

Związki o wzorze 1, a zwłaszcza N-cyklopropyloamid kwasu 3-fluorocynamonowego, można też stosować do zmniejszania napięcia mięśnia szkieletowego, np. w celu powodowania rozluźnienia mięśnia szkieletowego przy leczeniu lub zapobieganiu nadmiernym stanom kurczowym i zaburzeniom powodowanym przez nadmierne napięcie mięśnia szkieletowego. W szczególności związki te można stosować do leczenia i łagodzenia schorzeń takich jak parkinsonizm, płasawica, artretyzm, schorzenie ośrodkowego układu nerwowego przejawiającego się w niekontrolowanych ruchach palców rąk i nóg, stan epileptyczny i tężec, a zwłaszcza w celu rozluźnienia skurczu mięśni w przypadkach zapaleń mięśni, zapalenia kręgow, paraliżu mózgu i stwardnienia rozsianego.

Do leczenia drgawek i zapobiegania ich występowaniu oraz w celu zmniejszania napięcia mięśni związki o wzorze 1 można stosować w dawkach dziennych 2—200 mg na 1 kg masy ciała, przy czym najodpowiedniejsza dawka zależy od rodzaju związku i sposobu podawania oraz stanu pacjenta, ale przeważnie wynosi 20—60 mg/kg, zwłaszcza 30—50 mg/kg. Dawkę tę dzieli się korzystnie na 3 dawki pojedyncze, np. stosuje się tabletki zawierające po 100—500 mg związku o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 można stosować w postaci związków chemicznie czystych, ale korzystnie stosuje się je razem z nośnikami, które nie reagują z pozostałymi składnikami preparatu. Nośniki te mogą być stałe lub ciekłe albo mogą stanowić ich mieszaniny. Preparaty takie mają postać tabletek, kapsułek lub drażetek do stosowania doustnego, albo czopków doodbytniczych. Preparaty te mogą też zawierać inne substancje farmakologicznie czynne i można je wytwarzać znanymi sposobami. Pojedyncza dawka preparatu do stosowania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego zawiera korzystnie 100—500 mg związku o wzorze 1.

Preparaty do stosowania doustnego w postaci proszku lub granulatu mogą zawierać rozcieńczalniki, substancje dyspergujące i powierzchniowo czynne, ułatwiające przyrządzanie zawiesin w wodzie lub syropów. Preparaty te mogą też stanowić suche kapsułki lub drażetki albo wodne lub niewodne zawiesiny, zawierające substancje dyspergujące. Preparaty w postaci tabletek korzystnie

wytwarza się przez prasowanie granulowanego związku o wzorze 1 i rozcieńczalnika oraz spoiwa i substancji zwiększających poślizg. Preparaty w postaci zawiesin wodnych lub syropów albo emulsji w oleju lub w wodzie i oleju mogą zawierać substancje polepszające smak i zapach, konserwujące, dyspergujące, zagęszczające i emulgatory. Granulki i tabletki mogą być powlekane, a tabletki mogą mieć nacięcia.

Preparaty do stosowania pozajelitowego, to jest do wstrzykiwania domięśniowego lub dootrzewnego, mogą być umieszczone w pojemnikach zawierających jedną lub większą ilość dawek w postaci roztworów wodnych lub niewodnych, ewentualnie zawierających przeciwutleniacze, substancje buforowe, bakteriostatyczne i substancje nadające tym roztworom izotoniczność z krwią. Zawiesiny wodne lub niewodne mogą zawierać zagęszczacze. Preparaty do wytwarzania roztworów i zawiesin do wstrzykiwania mogą być wytwarzane w postaci wyjałowionych proszków, granuliek lub tabletek, które mogą zawierać rozcieńczalniki, substancje dyspergujące, powierzchniowo czynne, wiążące i zwiększające poślizg.

Rezultaty poniższych prób stanowią potwierdzenie farmakologicznego działania związków o wzorze 1.

Próba A. Właściwości przeciwdrgawkowe. Poniżej podano wartość ED_{50} dla niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, oznaczone wspomnianą na wstępie metodą MES dla myszy przy podawaniu dootrzewnym.

Związek	ED_{50} mg/kg
N-cyklopropyloamid kwasu trans-3-fluorocynamonowego	— 60
N-cyklopropyloamid kwasu trans-3-bromocynamonowego	— 77
N-cyklopropyloamid kwasu trans-3-trójtfluorometylocynamonowego	— 56
N-izobutyloamid kwasu trans-3-bromocynamonowego	— 46
amid kwasu trans-3-fluorocynamonowego	— 58

Próba B. Zdolność rozluźniania mięśni. Zdolność N-cyklopropyloamidu kwasu 3-fluorocynamonowego do rozluźniania mięśnia o działaniu środkowym oznaczono metodą opisaną przez F.M. Berger i W. Bradley w Br. J. Pharmac. Chemoter., (1946), 1, str. 265—272 i D.P. Crankshaw i C. Paper w Br. J. Pharmac., (1970), 38, str. 148—156. Doustna dawka tego związku 100—150 mg/kg powodowała u kota tłumienie polisynaptycznych odruchów skurczonych bez równoczesnego powodowania monosynaptycznego odruchu drgnięcia kolana.

Próba C. Właściwości przeciwdrgawkowe. Wartość ED_{50} ustalona metodą MES w odniesieniu do szczurów wynosi dla N-cyklopropyloamidu kwasu trans-3-trójtfluorometylocynamonowego przy podawaniu doustnym 20 ± 6 mg/kg i przy podawaniu dootrzewnym 18 ± 3 mg/kg. Wynalazek ilustruje przykład.

Przykład. N-cyklopropyloamid kwasu 3-fluorocynamonowego.

A. Przygotowuje się roztwór 83 g fluorooctan etylu, 100 ml aldehydu 3-fluorobenzoesowego i

40 ml bezwodnego eteru, 15 ml tego roztworu dodaje się do 45 g pyłu cynkowego stosując mieszanie i ogrzewanie do temperatury 60°C w celu zapoczątkowania reakcji egzotermicznej. Resztę roztworu dodaje się z taką prędkością, aby utrzymać łagodne wrzenie mieszaniny reakcyjnej w ciągu 30 minut, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, a następnie chłodzi do temperatury 0°C i hydrolizuje dodając 200 ml zimnego 15% kwasu siarkowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 200 ml benzenu, ekstrakt przemycza się 50 ml 5% kwasu siarkowego, 50 ml 5% węglanu sodowego i dwukrotnie 50 ml wody.

Mieszaninę reakcyjną dodatkowo ekstrahuje się 3 porcjami po 75 ml eteru, po czym ekstrakt benzenowy i ekstrakty eterowe łączy się i suszy na 10 g bezwodnego siarczanu magnezowego. Rozpuszczalniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 135 g surowego produktu. Po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się 81 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-2-(3-fluorofenilo)propionowego.

B. Mieszaninę 13,7 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-2-(3-fluorofenilo)propionowego i 13,2 g cyklopropyloaminy w 250 ml etanolu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, wprowadzając do mieszaniny reakcyjnej strumień gazowej cyklopropyloaminy. Nadmiar cyklopropyloaminy i rozpuszczalnika odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rekrystalizuje z roztworu etanolu i wody otrzymując surowy produkt. Po dwukrotnej rekrystalizacji z roztworu 50 ml etanolu i 200 ml wody uzyskuje się 5 g N-cyklopropyloamidu kwasu 2-hydroksy-2-(3-fluorofenilo)propionowego.

C. Mieszaninę N-cyklopropyloamidu kwasu 2-hydroksy-2-(3-fluorofenilo)propionowego i sproszkowanego, stopionego wodorosiarczanu potasowego ogrzewa się w temperaturze 160–170°C w ciągu 25 minut, a następnie chłodzi. Mieszaninę reakcyjną rozciera się w 100 ml benzenu, przesacza i przesącz destyluje usuwając wodę w postaci azeotropu. Pozostały rozpuszczalnik odparowuje się po zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rekrystalizuje się z roztworu etanolu i wody otrzymując N-cyklopropyloamid kwasu 3-fluorocynamonowego o temperaturze top. 98°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu cynamonowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu albo rodnik trójfluorometylowy, a R oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 4–8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3–6 atomach węgla albo rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym rodnik cykloalkilowy zawiera 3–6 atomów węgla, a rodnik alkilowy zawiera 1–3 atomów węgla, zaś gdy X oznacza atom fluoru lub rodnik trójfluorometylowy, wówczas R może też oznaczać atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla i gdy X oznacza atom chloru, wówczas R nie oznacza rozgałęzionego rodnika alkilowego, **znamienny tym**, że

ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, a A i B są jednakowe i oznaczają atomy chlorowca albo jeden z tych podstawników oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową, a drugi oznacza atom wodoru, odszczepia się wodę, chlorowcowodór lub cząsteczkowy chlorowec.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik cyklopropyloowy, a X, A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom fluoru R oznacza rodnik cyklopropyloowy, a A i B mają znaczenia podane w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza rodnik trójfluorometylowy, R oznacza rodnik cyklopropyloowy, a A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym jeden z symboli A i B oznacza grupę hydroksylową, a drugi oznacza atom wodoru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się działaniu środka odwadniającego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym jeden z symboli A i B oznacza atom chlorowca, a drugi oznacza atom wodoru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 1., poddaje się reakcji z zasadą albo ogrzewa.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym A i B są jednakowe i oznaczają atomy chlorowca, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się działaniu środka redukującego.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym A i B są jednakowe i oznaczają atomy fluoru, chloru albo bromu, przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A i B oznaczają atomy jodu, po czym z otrzymanego związku dwujodowego odszczepia się cząsteczkowy jod.

9. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu cynamonowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu albo rodnik trójfluorometylowy, a R oznacza rodnik cykloalkilowy o 7 lub 8 atomach węgla, albo rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym rodnik cykloalkilowy zawiera 7 lub 8 atomów węgla, a rodnik alkilowy zawiera 1–3 atomów węgla, **znamienny tym**, że ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, a A i B są jednakowe i oznaczają atomy chlorowca, albo jeden z tych podstawników oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową, a drugi oznacza atom wodoru, odszczepia się wodę, chlorowcowodór lub cząsteczkowy chlorowec.

10. Sposób według zastrz. 9 **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym jeden z podstawników A i B stanowi grupę hydroksylową, a drugi stanowi atom wodoru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 9, poddaje się działaniu środka odwadniającego.

7

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym jeden z podstawników A i B stanowi atom chlorowca, a drugi stanowi atom wodoru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 9, poddaje się reakcji z zasadą albo ogrzewa.

12. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym podstawniki A i B są jednakowe i stanowią atomy chlorowca, a X

8

i R mają znaczenie podane w zastrz. 9, poddaje się działaniu środka redukującego.

13. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 w którym podstawniki A i B są jednakowe i oznaczają atomy fluoru, chloru lub bromu, przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A i B oznaczają atomy jodu, po czym z otrzymanego związku dwujodowego odszczybia się cząsteczkowy jod.

