



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

20 SET. 1978

453.100
NUMERO 453100
FECHA DE PRESENTACION 06. NOV. 1976
A1

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.316
CASE B256 (i)
Process (b)
Div. I

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
35279/74	9-8-74	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL COYC/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 440.140
------------------------	---	--

64 TITULO DE LA INVENCION "METODO DE PREPARAR UNA CINAMAMIDA"
--

71 SOLICITANTE (S) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra.

72 INVENTOR (ES) Eugene Michael Grivsky.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

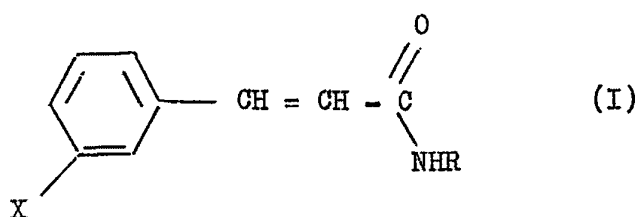
1 La presente invención se refiere a productos quí-
micos que tienen valiosas propiedades farmacológicas. En --
particular, la invención se refiere a cinamamidas, sus sín-
tesis, preparaciones farmacéuticas que las contienen, y su
5 uso en medicina.

Se ha hallado que las cinamamidas de fórmula (I),
según se define más adelante, tienen actividad anticonvulsi-
va en mamíferos, como se muestra por sus efectos sobre rato-
nes cuando se les administra en ensayos farmacológicos esta-
10 blecidos. Estos ensayos son:

1. Ensayo de electrochoque máximo (EEM) en ratones, método
descrito por Woodbury y Davenport, Arch. int. Pharmacodyn.
Ther 92, pág. 97-107 (1.952).

2. Ensayo de ataque con metrazol (EAM), método descrito por
15 Swinyard, Brown y Goodman, J. Pharmacol. Expo. Therap. 106,
319-330 (1.952).

En la fórmula (I)

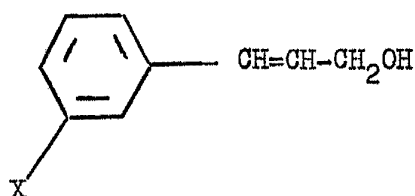


25 X es cloro, bromo o yodo, y R es hidrógeno o alcoholilo que -
tiene 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere la configuración
trans de los compuestos de fórmula (I); y el compuesto en -
el que R es etilo y X es bromo tiene una actividad anticon-
vulsiva extraordinaria, en ambos ensayos farmacológicos an-
30 tes descritos. Otros ejemplos de compuestos dentro del ámbi

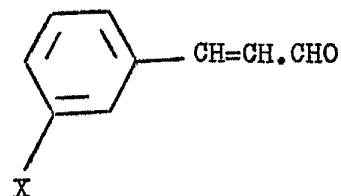
to de la fórmula (I) incluyen:

- 3-Bromo-N-metilcinamamida
- 3-Bromo-N-n-propilcinamamida
- 3-Bromo-N-isopropilcinamamida
- 3-Cloro-N-metilcinamamida
- 3-Cloro-N-etilcinamamida
- 3-Cloro-N-n-propilcinamamida

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar directamente a partir del correspondiente alcohol o aldehído de fórmula (III) y (IV), a una temperatura por debajo de 10°C.



(III)



(IV)

donde X tiene el significado de la fórmula (I), por reacción con la amina RNH_2 apropiada, en presencia de peróxido de níquel y un medio líquido inerte tal como éter, benceno, tetrahidrofurano o un hidrocarburo de petróleo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por reacción de una amina de fórmula (V): R.NH.W , donde W es un grupo de salida, por ejemplo $-\text{CO.H}$ (una formamida), $-\text{CO.alcoholo}$, donde el alcoholo tiene, p.ej., 1 a 4 átomos de carbono (una amida), $-\text{CONH}_2$ (urea), $-\text{COO.alcoholo}$ (uretano que tiene 1-4 átomos de carbono en el grupo alcoholo), con un ácido de fórmula (II) o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo el anhídrido de ácido o un halo

1 ro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido. Cuando se usa el anhídrido, se incluye preferiblemente una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. Los reaccionantes se calientan juntos convenientemente, en un medio líquido.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de convulsiones de mamíferos tales como ratones, perros y gatos, y, más importante, del hombre. En particular, se pueden usar en el tratamiento del gran mal, pequeño mal, epilepsia sicomotriz y ataques focales, a una dosis de 2 a 200 mg/kg de peso del cuerpo al día. 10 La dosis óptima variará, desde luego, con la naturaleza del compuesto, el estado del paciente y la vía de administración, pero la dosis preferida está comprendida entre 20 y 60 mg/kg, más convenientemente entre 30 y 50 mg/kg de peso 15 del cuerpo, al día. La administración de la dosis diaria deseada se realiza preferiblemente en tres dosis divididas. Por ejemplo, formas convenientes de administración incluyen las tabletas, cada una de las cuales contiene de 100 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

20 Para uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como compuesto químico puro, pero preferiblemente se presentan con un soporte aceptable de los mismos, como composición farmacéutica. El soporte, desde luego, ha de ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición, y no 25 perjudicial para el recipiente ni la composición. El soporte puede ser un sólido o un líquido, o una mezcla de sustancias sólidas y líquidas, y preferiblemente se formula con un compuesto de fórmula (I) como composición de dosis unitaria, por ejemplo una tableta, cápsula o sello para adminis- 30

1 tración oral, o un supositorio para administración rectal.
También puede haber otras sustancias farmacéuticas activas
presentes en composiciones de la presente invención, y la
5 composición se puede formular por cualquiera de las técni--
cas bien conocidas de farmacia, consistentes básicamente en
mezcla de sus componentes. Las composiciones de dosis unita
ria, para administración oral, rectal o parenteral (véase -
más adelante) contienen convenientemente un compuesto de --
fórmula (I) en cantidad comprendida entre 100 y 500 mg.

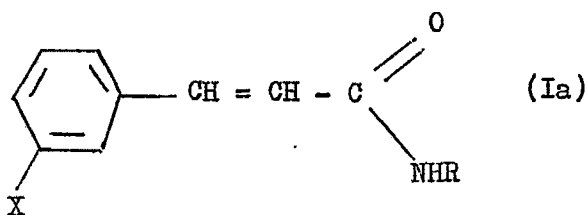
10 Para administración oral, los polvos finos o grá-
nulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agen--
tes dispersantes y tensioactivos, y se pueden presentar en
dosis líquida, en agua o en jarabe; en cápsulas o sellos en
estado seco, o en suspensión acuosa o no acuosa, en la que
15 se puede incluir también un agente de suspensión; en table-
tas, hechas preferiblemente con gránulos del ingrediente ac-
tivo con un diluyente, por compresión con adhesivos y lubri-
cantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un acei--
te, o en emulsión de agua/aceite, donde se pueden incluir -
20 también agentes para dar sabor, conservadores, de suspen- -
sión, espesantes y emulgentes. Los gránulos o las tabletas
se pueden revestir, y las tabletas pueden tener muesca.

Para administración parenteral (por inyección in-
tramuscular o intraperitoneal), los compuestos se pueden --
25 presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múlti- -
ples, en soluciones acuosas o no acuosas para inyección, --
que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos
y solutos que hagan a los compuestos isotónicos con la san-
gre; o en suspensiones acuosa o no acuosas, en las que se -
30 pueden incluir también agentes de suspensión y espesantes;

1 se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección, a partir de polvos, gránulos o tabletas estériles, que pueden contener agentes diluyentes, dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

5 Se entenderá por la descripción anterior que lo que se reivindicará según la presente invención comprende cualquier nueva característica aquí descrita, principalmente, pero no exclusivamente, según sigue:

a) Un compuesto de fórmula (Ia)



15 donde X es cloro, bromo o yodo, y R es alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

b) Un compuesto de fórmula (Ia) que tiene la configuración trans.

20 c) 3-Bromo-N-etilcinamamida.

d) La síntesis de un compuesto de fórmula (Ia) por cualquier método conocido, y en particular los métodos específicamente descritos antes.

25 e) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), y un soporte farmacéuticamente aceptable para el mismo.

30 f) Un método para el tratamiento o profilaxis de convulsiones en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad eficaz como anticonvulsivo, no tóxica,

1 de un compuesto de fórmula (I).

En la fórmula (I), según se ha definido antes, se cree que todos los compuestos son nuevos, con la excepción de aquél en el que X es cloro y R es hidrógeno. Este compues-
5 to está enseñado en la bibliografía (Che. Abs., 1.970, 72, 21696) como compuesto intermedio en la síntesis de deriva-- dos del mismo, pero no se le ha adscrito ninguna actividad farmacológica.

Se debe entender que se excluyen del ámbito de --
10 las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la pre-- sente invención las mezclas no estériles que sean simples - soluciones o suspensiones del compuesto conocido de fórmula (I), según se ha definido antes, en disolventes y líquidos conocidos en la bibliografía para uso en la síntesis y/o --
15 aislamiento del compuesto por los métodos en ella descri- - tos. Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención tales soluciones y suspensiones del compuesto conocido que sean farmacéuticamente aceptables para el receptor de las - mismas al que se destinan, y que contengan además al menos
20 otra sustancia farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente in--
vención, pero no se deben considerar en forma alguna como -
constituyentes de limitación a la misma. Todas las tempera-
turas están en grados Celsius.

25 Ejemplo 1 - Preparación de 3-bromo-N-etilcinamamida.

Una suspensión de hidruro de litio y aluminio - --
(9,5 g) en éter anhidro (100 ml) se purgó a fondo con nitró-
geno seco. A la suspensión, mantenida a 10°C, se añadió gota
ta a gota durante alrededor de 1 hora con agitación una so-
30 lución de cloruro de 3-bromocinamoilo (24,5 g) en éter seco

1 (200 ml). Después de que se completó la adición la mezcla -
de reacción se agitó a 10-15°C, durante 3-4 horas. El agen-
te de reducción en exceso se descompuso por adición cuidado
5 sa de etanol (5 ml) y luego tartrato sódico-potásico acuoso
saturado (50 ml). El sólido blanco resultante se separó por
filtración y se lavó con éter. El líquido de lavado de éter
se combinó con la capa etérea de la mezcla de reacción. La
fase acuosa se lavó con éter. Las soluciones etéreas se reu-
nieron, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se --
10 evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el al- -
cohol 3-bromocinamoílico trans (16,7 g) en forma de un acei-
te.

A una solución del alcohol 3-bromocianomóilico --
trans (5,4 g) y etilamina (22,5 g) en éter seco (400 ml) se
15 añadió una temperatura comprendida entre -20°C y -25°C peró-
xido de níquel recientemente preparado [véase Nakagawa, et
al, J. Org. Chem. 27, 1.597 (1.962)] en pequeñas porciones
durante alrededor de 1 hora con agitación. La mezcla de reac-
ción se agitó durante 4 horas más a una temperatura compren-
20 dida entre -20°C y -25°C. El exceso de peróxido de níquel -
se separó por filtración y se lavó con metanol. El líquido
de lavado de metanol se añadió a la solución etérea y la so-
lución reunida se evaporó bajo presión reducida. El residuo
aceitoso resultante se lavó exhaustivamente con pentano y -
25 luego se disolvió en etanol (20 ml). A la solución etanóli-
ca se le añadió pentano (75 ml), dando como resultado la --
lenta cristalización del producto. Este se recrystalizó en
etanol-agua (10 ml/200 ml, respectivamente) para dar la - -
3-bromo-N-etilcinamamida trans. Punto de fusión 88 - 89°C.

30 Ejemplo 2

1 Se formuló un supositorio con los siguientes in-
gredientes:

3-Bromo-N-etilcinamamida trans	300 mg
Manteca de cacao	2.000 mg

5 Ejemplo 3

Una cápsula de gelatina blanda se llenó con los si-
guientes ingredientes:

3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
Lactosa	75 mg
10 Almidón, maíz	20 mg
Sílice fundida	2 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplo 4

15 Se preparó una suspensión de jarabe a partir de -
los siguientes ingredientes:

3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
Carboximetilcelulosa sódica	20 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Glicerina	500 mg
20 Polisorbato 80	10 ml
Agente saporífero	c.s.
Agente conservador	0,1%
Jarabe de sacarosa	c.s. para 5ml

Ejemplo 5

25 Se preparó una tableta comprimida a partir de lo
siguiente:

3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
30 Acido esteárico	4 mg

1	Estearato de magnesio	1 mg
	Sílice fundida	1 mg

Ejemplo 6

En el ensayo farmacológico FEM antes mencionado,
5 la 3-bromo-N-etilcinamamida *trans* tenía una DE₅₀ oral, en ratones y ratas, de 80 mg/kg y 26 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 7

La actividad anticonvulsiva se determinó en ratones usando el ensayo de electrochoque máximo (FEM), efectuado según el método de Woodbury y Davenport, véase más arriba, con electrodos corneales y un estimulador de electrochoque Wahlquist Modelo F (manufacturado por Wahlquist Instrument Co., Salt Lake City, Utah).

Se suspendió 3-bromo-N-etilcinamamida *trans* en metilcelulosa acuosa al 0,5%, por homogeneización en un molino de homogeneización de tejidos, dando un tamaño de partícula tal que más del 51% tenía menos de 5 micras, y más del 87% tenía menos de 20 micras, para dar concentraciones de 5, 7,5, 10, 15 y 20 mg de compuesto por ml de solución de metilcelulosa. Los ratones, machos, Blue Spruce ICR de 22 g de peso medio, se dividieron en seis grupos de diez ratones cada uno. Las suspensiones de 3-bromo-N-etilcinamamida *trans* se administraron una hora antes del ensayo, oralmente (p.o.) por inyección directa a los estómagos de los ratones. Los ratones testigo recibieron un volumen equivalente de metilcelulosa acuosa al 0,5%, p.o., una hora antes del ensayo.

Se aplicó una corriente de 50 ma a la córnea de los ratones durante 0,2 segundos, y el tiempo que pasó entre la aplicación del choque eléctrico y el ataque de extensión de las extremidades traseras (extensión convulsiva de

- 1 las patas traseras) se midió y registró como latencia de la
 'extensión de las extremidades traseras. Los animales se con-
 sideraron protegidos (p) si el componente de la convulsión
 de extensión de las extremidades traseras estaba bloqueado.
 5 Un aumento respecto al testigo de las latencias medias es -
 también indicación de actividad anticonvulsiva.

Los resultados se muestran en la Tabla siguiente:

T A B L A

Latencia de la extensión de las extre-
 midades traseras (segundos)

	Dosis, (testi- mg/kg	0 go)	50	75	100	150	200
	Ratones del gru po	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
15	1	1,8	p	p	1,2	p	p
	2	2,0	p	2,8	4,8	p	p
	3	1,5	1,8	3,3	p	p	p
	4	1,8	1,8	2,1	2,2	p	p
	5	1,2	1,2	3,2	p	p	p
20	6	1,2	1,2	p	p	p	p
	7	1,2	p	1,8	1,8	p	p
	8	1,8	1,2	2,8	p	p	p
	9	1,8	1,2	p	p	p	p
	10	1,8	2,2	p	1,5	p	p
25	% prote- gido	0	30	40	50	100	100
	Latencia media	1,61	1,51	2,66	2,30	-	-

30

1 Los anteriores resultados de ensayo (% protegido) demuestran que la 3-bromo-N-etilcinamamida trans es eficaz para evitar la extensión convulsiva de las extremidades traseras debida a choque eléctrico en ratones.

5 Cada grupo comprendía 10 ratones. Se usó un grupo diferente para cada dosificación. p indica protegido frente al choque eléctrico.

Ejemplo 8

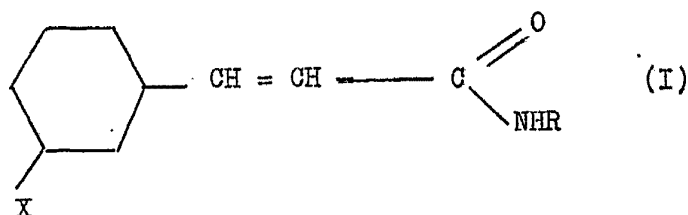
10 La investigación del compuesto 3-bromo-N-etilcinamamida trans (Ejemplos 2 y 3) usando las técnicas de calorimetría de exploración diferencial y microscopía en estado - caliente (para el comportamiento del punto de fusión) revelaron la existencia de dos formas cristalinas físicamente - diferentes (polimorfos), para mayor conveniencia identifica-
15 das como Forma I y Forma II, respectivamente. La Forma II - fundía en el intervalo de 86-87°C, y se podía convertir por molienda en la Forma I, que fundía en el intervalo de 88- -90°C.

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se -- presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

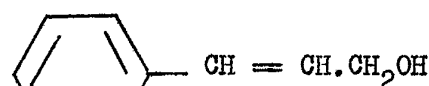
25 1ª.- Método de preparar una cinamamida de fórmula

(I)

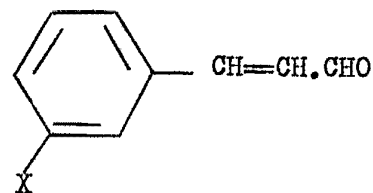


30

1 donde X es cloro, bromo o yodo, y R es hidrógeno o alcoholo
 que tiene 1 a 3 átomos de carbono, con tal de que R no sea
 hidrógeno cuando X es cloro, caracterizado porque se hace -
 reaccionar una amina de fórmula $R.NH_2$ con un alcohol o al--
 5 dehido de fórmula (III) o (IV), respectivamente



(III)



(IV)

15 donde R y X tienen los significados definidos en la fórmula
 (I), a una temperatura por debajo de $10^{\circ}C$, en presencia de
 peróxido de níquel y un medio líquido inerte;

20 2^a.- Método según la reivindicación 1^a, para pre-
 parar una cinamamida de fórmula (I), donde X es cloro, bro-
 mo o yodo, y R es alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbo-
 no.

30 3^a.- Método según la reivindicación 1^a para prepa-
 rar una cinamamida de fórmula (I), donde X es bromo o yodo,
 y R es hidrógeno.

4^a.- Método según la reivindicación 1^a, para pre-
 25 parar una cinamamida de fórmula (I), donde X es bromo y R -
 es etilo.

5^a.- Método según cualquiera de las reivindicacio-
 nes 1^a a 4^a, para preparar una cinamamida trans de fórmula
 (I).

6^a.- Método según la reivindicación 1^a, para pre-
 30 parar la cinamamida trans de fórmula (I), donde X es bromo

1 y R es etilo.

7^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a y 2^a a 6^a, caracterizado porque el medio líquido - - inerte se elige de entre éter, benceno, tetrahidrofurano y un hidrocarburo de petróleo.

8^a.- Método de preparar una cinamamida.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06. NOV. 1976

P.A.

15 **Alberto de Elizaburu**
Por Poder,



F C M 20

25

30

