



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

P.- 64317

Case B256(ii)
Process (d)
Div. II 103/76

10 ES	11 NUMERO	12 A 1
21	453101	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	6-11-76	

A1 453.101 780301 C07C

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	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
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

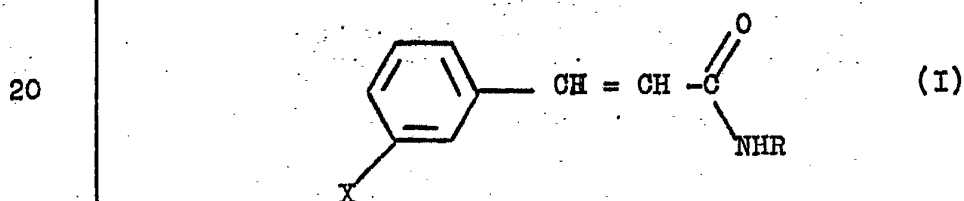
1 La presente invención se refiere a productos quí-
micos que tienen valiosas propiedades farmacológicas. En --
particular, la invención se refiere a cinamamidas, sus sín-
tesis, preparaciones farmacéuticas que las contienen, y su
5 uso en medicina.

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 ra-
tónes cuando se les administra en ensayos farmacológicos -
establecidos. Estos ensayos son:

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

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

En la fórmula (I)



25 X es cloro, bromo o yodo, y R es hidrógeno o alcoholo 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 ám-

1 bito de la fórmula (I) incluyen:

3-Bromo-N-metilcinamamida

3-Bromo-N-n-propilcinamamida

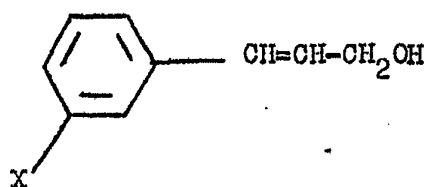
3-Bromo-N-isopropilcinamamida

5 3-Cloro-N-metilcinamamida

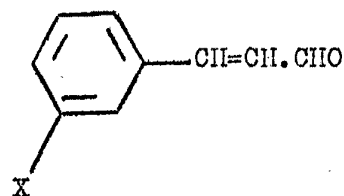
3-Cloro-N-etilcinamamida

3-Cloro-N-n-propilcinamamida.

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



(III)



(IV)

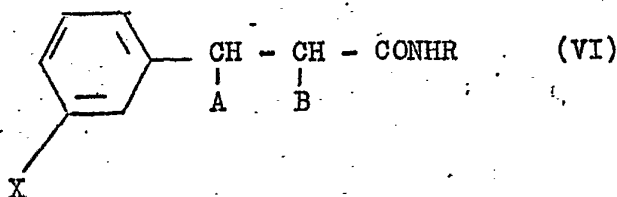
20 donde X tiene el significado de la fórmula (I), por reacción con la amina RNH₂ apropiada, en presencia de peróxido de níquel y un medio líquido inerte tal como éter, benceno, tetrahidrofurano o un hidrocarburo de petróleo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por reacción de una amida de fórmula (V): R.NH.W, donde W es un grupo de salida, por ejemplo -CO.H (una formamida), -CO.alcoholo, donde el alcoholo tiene, p. ejm., 1 a 4 átomos de carbono (una amida), -CONH₂ (urea), -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
25
30

1 haluro 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 calien-
 tan juntos convenientemente, en un medio líquido.

5 En otro método para preparar un compuesto de fór-
 mula (I), se elimina agua, un haluro de hidrógeno o halóge-
 no molecular de un compuesto de fórmula (VI)

10



15

donde A y B son iguales, y cada uno es halo, o uno de A y B
 es halo o hidroxilo y el otro es hidrógeno, y X y R tienen
 el significado dado en la anterior fórmula (I). Por ejemplo
 la eliminación de agua de los compuestos - o -hidroxíli-
 cos de fórmula (VI) se puede efectuar por reacción con agen-
 te de deshidratación tal como una base (p. ejm., hidróxido
 20 sódico acuoso) o ácido sulfúrico ó polifosfórico concentra-
 dos. Los compuestos monohalo intermedios se pueden tratar -
 con una base (p. ejm., hidróxido potásico o dimetilaminina)
 o simplemente calentar para desprender el haluro de hidróge-
 no. Los compuestos dihalo intermedios se pueden reducir, --
 25 por ejemplo con cinz y etanol, o convertir en los compues-
 tos diyodo por tratamiento con yoduro potásico, con subsi-
 guiente desprendimiento de yodo molecular.

30

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para
 el tratamiento o profilaxis de convulsiones de mamíferos ta-
 les como ratones, perros y gatos, y, más importante, del --

1 hombre. En particular, se pueden usar en el tratamiento del
gran mal, pequeño mal, epilepsia sicomotriz y ataques foca-
les, a una dosis de 2 a 200 mg/kg de peso del cuerpo al -
día. La dosis óptima variará, desde luego, con la naturaleza
5 del compuesto, el estado del paciente y la vía de adminis-
tración, pero la dosis preferida está comprendida entre 20
y 60 mg/kg, más convenientemente entre 30 y 50 mg/kg de pe-
so del cuerpo, al día. La administración de la dosis dia-
ria deseada se realiza preferiblemente en tres dosis dividi-
10 das. Por ejemplo, formas convenientes de administración in-
cluyen las tabletas, cada una de las cuales contiene de 100
a 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

Para uso en medicina, los compuestos de fórmula -
(I) se pueden administrar como compuesto químico puro, pero
15 preferiblemente se presentan con un soporte aceptable de --
los mismos, como composición farmacéutica. El soporte, donde
luego, ha de ser "aceptable" en el sentido de ser compati-
ble con los demás ingredientes de la composición, y no per-
judicial para el recipiente ni la composición. El soporte -
20 puede ser un sólido o un líquido, o una mezcla de sustan- -
cias sólidas y líquidas, y preferiblemente se formula con -
un compuesto de fórmula (I) como composición de dosis unita-
ria, por ejemplo una tableta, cápsula o sello para adminis-
tración oral, o un supositorio para administración rectal.
25 También puede haber otras sustancias farmacéuticamente acti-
vas presentes en composiciones de la presente invención, y
la composición se puede formular por cualquiera de las téc-
nicas bien conocidas de farmacia, consistentes básicamente
en mezcla de sus componentes. Las composiciones de dosis --
30 unitaria, para administración oral, rectal o parenteral - -

1 (véase más adelante) contienen convenientemente un compues-
to de fórmula (I) en cantidad comprendida entre 100 y 500 -
mg.

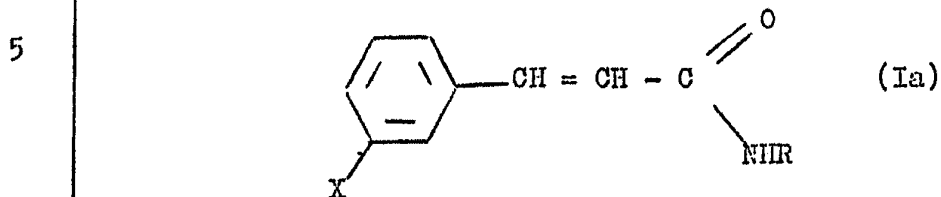
5 Par administración oral, los polvos finos o gránu-
los de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes
dispersantes y tensioactivos, y se pueden presentar en do--
sis líquida, en agua o en jarabe; en cápsulas o sellos en -
estado seco, o en suspensión acuosa o no acuosa, en la que
se puede incluir también un agente de suspensión; en table-
10 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 -
también agentes para dar sabor, conservadores, de suspen- -
15 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 --
presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múlti- -
20 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 acuosas o no acuosas, en las que se
pueden incluir también agentes de suspensión y espesantes;
25 se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas
para inyección, a partir de polvos, gránulos o tabletas es-
tériles, que pueden contener agentes diluyentes, dispersan-
tes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

Se entenderá por la descripción anterior que lo -
30 que se reivindicará según la presente invención comprende -

1 cualquier nueva característica aquí descrita, principalmen-
te, pero no exclusivamente, según sigue:

a) Un compuesto de fórmula (Ia)



10

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.

15 c) 3-Bromo-N-etilcinamamida.

d) La síntesis de un compuesto de fórmula (Ia) por cual- -
quier método conocido, y en particular los métodos especifi-
camente descritos antes.

20 e) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto
de fórmula (I), y un soporte farmacéuticamente aceptable pa-
ra el mismo.

25 f) Un método para el tratamiento o profilaxis de convulsio-
nes en un mamífero, que comprende la administración al mamí-
fero de una cantidad eficaz como anticonvulsivo, no tóxica,
de un compuesto de fórmula (I).

30 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 com- -
puesto está enseñado en la bibliografía (Che. Abs., 1.970,
72, 21696) como compuesto intermedio en la síntesis de deri

1 vados del mismo, pero no se le ha adscrito ninguna activi-
dad farmacológica.

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

15 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.

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

20 A. 3-hidroxi-3-(3-bromofenil)propionato de etilo
Se preparó una solución de bromoacetato de etilo
(83 g), 3-bromobenzaldehído (100 ml) y éter seco (40 ml).
Se añadió una mezcla de 15 ml de la solución a polvo de --
zinc (45 g) con agitación y calentamiento externo hasta al-
25 rededor de 60°C para iniciar la reacción exotérmica. A con-
tinuación se añadió el resto de la solución a una veloci-
dad tal que se mantuviera a un reflujo suave (alrededor de
30 minutos). La mezcla de reacción se calentó luego a re-
flujo durante una hora, se enfrió a 0°C y se hidrolizó me-
30 diante la adición de ácido sulfúrico frío al 15% (200 ml).

1 La mezcla de reacción se extrajo con benceno (200 ml) y el
extracto bencénico se lavó con ácido sulfúrico al 5% (50 -
ml), carbonato de sodio al 5% (50 ml) y agua (2 veces con
5 50 ml). La mezcla de reacción se extrajo adicionalmente --
con éter (3 veces con 75 ml) y los extractos bencénicos y
etéreos se reunieron y secaron sobre sulfato de magnesio -
anhidro (10 g). Los disolventes se eliminaron a presión re-
ducida para dar un producto bruto viscoso de color pardo -
10 (135 g). Dicho producto se destiló a presión reducida para
dar 3-hidroxi-3-(3-bromofenil)propionato de etilo (81 g; -
rendimiento 59%), punto de ebullición 112-114°C/0,01 mm de
Hg. El análisis elemental, el espectro de resonancia magné-
tico nuclear, y el espectro infrarrojo y la cromatografía
de capa delgada eran todos concordantes con dicha estructu-
15 ra.

B. 3-hidroxi-3-(3-bromofenil)-N-etilpropionamida

Una mezcla de 3-hidroxi-3-(3-bromofenil)propiona-
to de etilo (13,7 g) y etilamina anhidra (9,0 g) en etanol
(250 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas, tiempo duran-
20 te el cual se hizo pasar una corriente lenta de etilamina
gaseosa en la mezcla de reacción. El exceso de etilamina y
de disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el resi-
duo se recristalizó en etanol/agua para dar un producto de
color beige (7 g) p. de f. 109-122°C. Dos recristalizacio-
25 nes en etanol/agua (50 ml/200 ml) proporcionaron la 3-hi-
droxi-3-(3-bromofenil)-N-etilpropionamida (4,1 g), p. de -
f. 128,5-129°C. El análisis elemental, la resonancia magné-
tica nuclear, el espectro infrarrojo y la cromatografía de
capa delgada eran concordantes con la estructura asignada.

30 C. 3-bromo-N-etilcinamamida.

1 Una mezcla íntima de 3-hidroxi-3-(3-bromofenil) -
-N-etilpropionamida (5,5 g) y bisulfato potásico calcinado
en polvo se calentó a 160-170°C durante 25 minutos y luego
se enfrió. La mezcla de reacción se trituró con benceno - -
5 (100 ml), filtró y el filtrado se destiló para separar el -
agua formada como mezcla azeotrópica. El disolvente resi- -
dual se eliminó bajo presión reducida y el residuo se re- -
cristalizó en etanol/agua para dar 3-bromo-N-etilcinamami- -
da. P. de F. 89-90°C.

10 Ejemplo 2

Se formuló un supositorio con los siguientes in-
gredientes:

3-Bromo-N-etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
Manteca de cacao	2.000 mg

15 Ejemplo 3

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

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

Ejemplo 4

25 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
30 Polisorbato 80	10 ml

1	Agente saporífero	c. s.
	Agente conservador	0,1%
	Jarabe de sacarosa	c.s. para 5 ml.

Ejemplo 5

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

	3-Bromo- <u>N</u> -etilcinamamida <u>trans</u>	300 mg
	Almidón de maíz	50 mg
	Celulosa microcristalina	50 mg
10	Acido esteárico	4 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Sílice fundida	1 mg

Ejemplo 6

15 En el ensayo farmacológico EEM antes mencionado, 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

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

25 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

30

1 22 g de peso medio, se dividieron en seis grupos de diez -
 ratones cada uno. Las suspensiones de 3-bromo-N-etilcinama
 mida trans se administraron una hora antes del ensayo, - -
 5 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 ho-
 ra 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 en-
 10 tre la aplicación del choque eléctrico y el ataque de exten-
 sión de las extremidades traseras (extensión convulsiva de
 las patas traseras) se midió y registró como latencia de ---
 la extensión de las extremidades traseras. Los animales se
 consideraron protegidos (p) si el componente de la convul-
 15 sión de extensión de las extremidades traseras estaba blo-
 queado. Un aumento respecto al testigo de las latencias me-
 dias es también indicación de actividad anticonvulsiva.

Los resultados se muestran en la Tabla siguien-
 20 to:

T A B L A

Latencia de la extensión de las ex-
 tremidades traseras (segundos)

Dosis mg/kg	0 (testigo)	50	75	100	150	200
Ratones del gru- po	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
1	1,8	p	p	1,2	p	p
2	2,0	p	2,8	4,8	p	p

1 lorimetría de exploración diferencial y microscopía en es-
tado caliente (para el comportamiento del punto de fusión)
revelaron la existencia de dos formas cristalinas físicamen-
te diferentes (polimorfos), para mayor conveniencia identi-
5 ficadas 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.

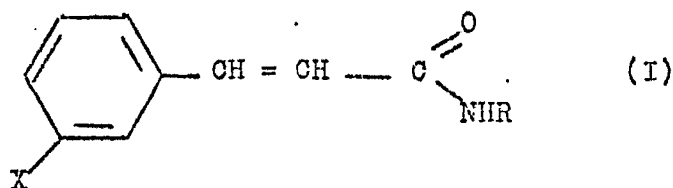
10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
15 gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método de preparar una cinamamida de fórmu-
la (I)

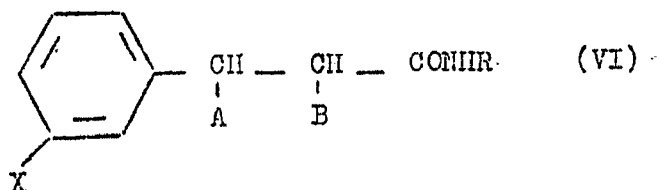
20



25

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 un compues-
to de fórmula (VI)

30



10 donde A y B son iguales, y cada uno es halo, o uno de A y B es halo o hidroxilo y el otro es hidrógeno, y R y X tienen los significados definidos en la fórmula (I), se somete a una reacción de eliminación de los elementos de agua, un halo de hidrógeno o halógeno molecular, según sea apropiado.

15 2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara una cinamamida de fórmula (I), donde X es cloro, bromo o yodo, y R es alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

3ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara una cinamamida de fórmula (I), donde X es bromo o yodo, y R es hidrógeno.

20 4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara una cinamamida de fórmula (I), donde X es bromo y R es etilo.

5ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que se prepara una cinamamida trans de fórmula (I).

25 6ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que se prepara la cinamamida trans de fórmula (I), donde X es bromo y R es etilo.

30 7ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque uno de A y B es hidroxilo, y el otro es hidrógeno, y el compuesto de fórmula (VI) se

1 hace reaccionar con un agente de deshidratación.

8^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque uno de A y B es halo, y el otro es hidrógeno, y el compuesto de fórmula (VI) se
5 trata con una base, o se calienta.

9^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque A y B son iguales, y cada uno es halo, y el compuesto de fórmula (VI) se trata con un agente reductor adecuado.

10 10^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque cuando A y B son iguales, y cada uno es halo distinto de yodo, el compuesto de fórmula (VI) se convierte en el correspondiente compuesto diyodo con subsiguiente eliminación de yodo molecular, para
15 producir la cinamamida de fórmula (I).

11^a.- "METODO DE PREPARAR UNA CINAMAMIDA".

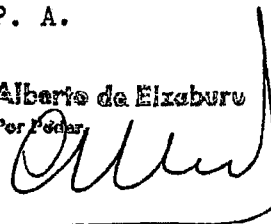
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas
20 a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1977

P. A.

Alberto de Elzaburu
Per Pedro



25

30
lbg