

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209864

(11)

(B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 08 75

(21) (PV-5508-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 08 74
(35279/74) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/58

(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 obecného vzorce I jako látek biologicky aktivních a popisuje farmaceutické přípravky, obsahující uvedené látky i jejich použití v lékařství.

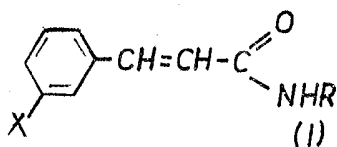
Bylo nalezeno, že substituované amidy kyseliny skořicové obecného vzorce I, uvedeného zde dále, se vyznačují protikřečovou účinností u savců, jak je to zde dokazováno na myších sledováním účinků předmětných sloučenin a použitích známých farmakologických testů.

Těmito testy jsou:

1. Test maximálního elektrošoku u myší; postup popsal Woodbury a Davenport, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **92**, 97 (1952);

2. Metrazolový test přidržení u myší, postup popsal Swinyard, Brown a Goodman, J. Pharmacol. Exp. Therap. **106**, 319 (1952).

V uvedeném obecném vzorci I

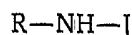


2

znamená X chlor, brom nebo jod, R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a to za podmínky, že R má jiný význam než vodík, pokud X znamená chlor. Výhodnou je trans-konfigurace sloučenin obecného vzorce I, a sloučenina, kde R znamená 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 i 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-n-propylamid kyseliny 3-chlorskořicové.

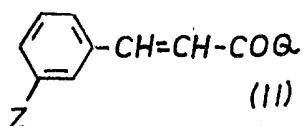
Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat jakýmkoli postupem, který je znám pro syntézu amidů kyseliny skořicové obdobné struktury. Předmětem vynálezu je konkrétně způsob, který se vyznačuje tím, že se působí na acylovatelnou sloučeninu obecného vzorce III



(III),

kde

R má významy, uvedené u obecného vzorce I a J znamená vodík nebo odštěpitelnou skupinu, jako je například skupina formyllová, acylová s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, amidokarboxylová nebo alkoxykarboxylová s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylovou kyselinou nebo odpovídajícím derivátem obecného vzorce II



kde

Q znamená hydroxylovou skupinu, acylový zbytek téže kyseliny, tvořící anhydrid, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce OR', kde R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupině OR' podobnou reaktivní skupinu, jako je skupina amidová nebo alkylthioskupina, a X má významy, uvedené u obecného vzorce I, přičemž se reakce provádí za varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem. S výhodou se přitom používá inertního kapalného prostředí, jako je bezvodý ether, benzen, toluen nebo cyklohexan.

Z použitelných derivátů acylující kyseliny přicházejí v úvahu hlavně odpovídající anhydridy nebo halogenidy, a zvláště potom chloridy kyseliny. S výhodou se používá při reakci chloridu kyseliny s odpovídajícím aminem ekvivalent kyseliny na 2 nebo více ekvivalentů aminu, ale molární nadbytek aminu se může nahradit jinou bází, jako je triethylamin, pyridin, dimethylanilin nebo uhličitán draselný nebo sodný. Jako kapalné prostředí se může použít velké množství polárních nebo nepolárních kapalin, jako je voda, alkanoly, jako je například methanol nebo ethanol, zvláště potom rozpouštědla, nereagující s reakčními složkami, jako je ether, dioxan, benzen, toluen, xylen, petrolether, cyklohexan, tetrahydrofuran, chloroform a chlorid uhličitý.

Při reakci se může pracovat ve velkém rozmezí reakčních teplot, například od -10 st. Celsia až do varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

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), psychomotorické 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 podávání, ale výhodná dávka je

v rozmezí 20 až 60 mg/kg, nejvýhodněji 30 až 50 mg/kg hmotnosti těla za den. Vhodná denní dávka se podává s výhodou 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 farmaceutickým 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 se může použít směs pevných a kapalných látek a s výhodou se zpracovávají nosiče za přidání sloučeniny obecného vzorce I do formy přípravku pro jednotkové podávání, 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 v rozmezí 100 až 500 mg.

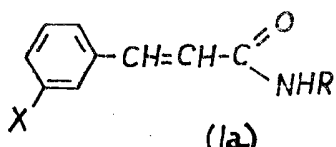
Pro orální podávání mohou jemné prášky nebo granule sloučenin podle vynálezu obsahovat ředidla, disperzní činidla a povrchově aktivní látky; vhodné jsou i prášky k vsypání do vody a sirupy. Dále přicházejí v úvahu kapsle nebo sáčky v suchém stavu nebo ve vodné nebo nevodné suspenzi, přičemž se může rovněž přidávat i suspenzní činidlo. Mohou se používat i tablety, vyrobené s výhodou z granulek účinné složky a ředidla, a to lisováním za použití pojiv a kluzných činidel, nebo se mohou použít suspenze ve vodě, v sirupu nebo v oleji nebo do oleje, přičemž se rovněž mohou přidávat příchuti konzervační činidla, suspenzní činidla, zahušťovadla 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 tohoto vynálezu podávat v jednotkových dávkách, nebo v zásobníčkách s větším počtem dávek ve vodných nebo nevodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat antioxidační látky, pufrý, bakteriostatika nebo rozpustné sloučeniny, které upravují tlak roztoku na izotonický s krví. Nebo se mohou podávat ve formě vodných nebo nevodných suspenzí, přičemž se mohou rovněž podávat suspenzní činidla a zahušťovadla. Čas od času se

podávané injekční roztoky a suspenze mohou připravovat ze sterilních prášků, granulí nebo tablet, které mohou obsahovat ředidla, disperzní a povrchově aktivní látky, 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 Ia



kde

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

b) sloučeniny obecného vzorce Ia s konfigurací trans,

c) N-ethylamidu kyseliny 3-bromskořicové,

d) přičemž syntéza uvedených sloučenin obecného vzorce Ia lze provádět za použití jakéhokoli známého postupu a zvláště potom za použití postupů, specificky zde popsaných,

e) dále se popisují farmaceutické přípravky, obsahující sloučeninu obecného vzorce Ia a farmaceuticky vhodný nosič,

f) popisuje se i způsob léčení a profylaxe křečí savců, záležející v podávání protikřečově působícího a netoxického množství sloučeniny obecného vzorce Ia savcům.

Předpokládá se, že všechny sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I jsou nové s výjimkou oné, kde X znamená chlor a R znamená vodík. Tato látka je známa z literatury, viz Chem. Abstr. 72, 21 696 (1970) jako meziproduct pro syntézu dalších látek, ale není jí připisována žádná farmakologická účinnost.

Další příklady popisují postup podle vynálezu, ale neznamenají jakékoli omezení rozsahu vynálezu. Všechny teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

N-Propylamid kyseliny 3-bromskořicové

11,4 g kyseliny trans-m-bromskořicové se vyhřeje v prostředí 75 ml bezvodého benzenu k varu pod zpětným chladičem, načež se přidává směs 12 g thionylchloridu a 50 ml bezvodého benzenu takovou rychlostí, že se reakční směs udržuje sama ve varu pod zpětným chladičem. Po skončeném přidávání thionylchloridu se reakční směs udržuje ve varu pod zpětným chladičem ještě 2 hodiny, potom se rozpouštědlo a nad-

bytek thionylchloridu oddestiluje za sníženého tlaku a získá se tím ve výtěžku asi 12,3 g chlorid kyseliny trans-3-bromskořicové. Roztok tohoto chloridu kyseliny trans-3-bromskořicové v 150 ml toluenu se potom za míchání přikapává do roztoku 10 g isopropylaminu v 200 ml etheru, a reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu jedné hodiny, potom se dále zahřívá do varu pod zpětným chladičem po dobu další hodiny. Oddestilováním rozpouštědla a nadbytku aminu za sníženého tlaku se získá zbytek, který se roztírá s vodou, pevný podíl se odfiltruje, a krystalizací ze směsi ethanolu a vody se získá bílý, krystalický N-isopropylamid kyseliny trans-3-bromskořicové o teplotě tání 85 až 86 °C. Výsledky elementární analýzy, NMR-spekter i infračervená spektra potvrzují totožnost produktu.

Příklad 2

N-Ethylamid kyseliny 3-bromskořicové

Roztok 12,3 g chloridu kyseliny trans-3-bromskořicové v 150 ml bezvodého toluenu se přidává pomalu a za míchání k roztoku 10 g ethylaminu v 100 ml bezvodého etheru za teploty místnosti.

Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, načež se rozpouštědlo a nadbytek aminu vydestilují za sníženého tlaku. Zbytek se roztírá s vodou, a po filtraci se nerozpustný podíl překrystaluje ze směsi ethanolu a vody za vzniku ethylamidu kyseliny trans-3-bromskořicové o teplotě tání 89 až 90 °C, a tato látka se získá ve formě bílého krystalického materiálu. NMR-spektrum a infračervené spektrum, jakož i výsledky elementární analýzy jsou v souladu s uvedenou strukturou.

Příklad 3

Ethylamid kyseliny 3-bromskořicové

Směs 14,8 g kyseliny trans-m-bromskořicové, 173 ml ethanolu a 0,4 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá 15 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se asi 150 ml ethanolu oddestiluje, a zbylý roztok se vlije do 140 ml směsi ledu a vody. Vychlazená směs se silně alkalizuje přidáním 40% roztoku hydroxidu sodného, alkalizovaný podíl se extrahuje methylenchloridem za použití 4 dávek po 60 ml. Spojený roztok v methylenchloridu se vysuší bezvodým uhličitánem draselným, načež se uhličitán draselný odfiltruje, a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Ethylester kyseliny trans-3-bromskořicové se získá jako částečně tuhnoucí olej; infračervené spektrum této sloučeniny je v souladu se strukturou této sloučeniny.

Směs 8,4 g ethylesteru kyseliny trans-3-

-bromskořicové, 6,7 g ethylaminu, 18 ml methanolu a 1 g molekulárního síta 4A se zahřívá 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí asi na 45 °C a přidá se 0,6 g natriummethoxidu; reakční směs se zahřívá 1,5 hodin k varu pod zpětným chladičem, ochladí se a okyslí přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 12 ml, potom se molekulární síto odfiltruje, a k filtrátu se přidá ledová voda. Vysráží se tím ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové o teplotě 89 až 90 °C, po krystalizaci z ethanolu a vody.

Příklad 4

Methylamid kyseliny 3-bromskořicové

Roztok 5 g chloridu kyseliny trans-3-bromskořicové v 100 ml bezvodého benzenu se přidává za míchání do 200 ml etheru, obsahujícího 3 g plynného methylaminu. Potom se zavádí do reakční směsi za teploty místnosti pomalý proud methylaminu po dobu jedné hodiny, načež se rozpouštědlo i nadbytek aminu oddestilují za sníženého tlaku a surový produkt se roztírá s vodou. Filtrací nerozpuštěného podílu a dalším krystalováním z vody a ethanolu se získá methylamid kyseliny trans-3-bromskořicové o teplotě tání 147 až 147,5 °C. Spektra NMR-, infračervená, jakož i výsledky elementární analýzy jsou v souladu s uvedenou strukturou.

Příklad 5

N-Ethylamid kyseliny 3-chlorskořicové

Příklad	X	R	teplota tání °C
7	Cl	CH ₃	124 až 125
8	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	78 až 79
9	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃	84 až 85
10	Br	H	107 až 108
11 ⁺)	Cl	H	81 až 82

⁺- viz Chem. Abstr. 72, 21 696 (1970)

Příklad 12

Amid kyseliny 3-bromskořicové

Roztok 2,7 g chloridu kyseliny 3-bromskořicové v 50 ml bezvodého toluenu se vnese za teploty místnosti a za míchání do 150 ml nasyceného roztoku amoniaku v etheru; během přidávání roztoku chloridu kyseliny se stále zavádí do roztoku v etheru plynný amoniak. Přidání je skončeno za 15 minut, a reakční směs se míchá za teploty 20 až 22 stupňů Celsia po další 2 hodiny za zavádění amoniaku. Potom se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo i nadbytek amoniaku a zbytek se důkladně rozmělní s vodou. Zbýlý surový produkt se překrystaluje ze

Roztok 4,4 g chloridu kyseliny trans-3-chlorskořicové v 75 ml bezvodého benzenu se ponechá reagovat s nadbytkem ethylaminu v 75 ml bezvodého etheru podle postupu v příkladu 2. Získá se tím N-ethylamid kyseliny trans-3-chlorskořicové o teplotě tání 87 až 88 °C, který má spektra NMR i infračervená v souladu s uvedenou strukturou. Souhlasí i výsledky elementární analýzy.

Příklad 6

Připraví se chlorid kyseliny trans-m-jodskořicové z kyseliny trans-m-jodskořicové za použití standardisovaného postupu, jak byl vysvětlen s odvoláním na příklad 1. Roztok 6,6 g chloridu uvedené kyseliny v 200 ml bezvodého toluenu se přidává za míchání do roztoku 3,0 g ethylaminu v 300 ml bezvodého ethyletheru za teploty místnosti. Reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, a dalším zpracováním podle příkladu 2 se získá N-ethylamid kyseliny trans-m-jodskořicové o teplotě tání 116 až 117 °C ve formě bílé, krystalické látky. NMR-spektra, infračervené spektrum a výsledky elementární analýzy jsou v souladu s uvedenou strukturou.

Příklady 7 až 11

Za použití postupu z příkladu 2 se připraví tyto další trans-sloučeniny (ve všech případech jsou spektra NMR a infračervená, jakož i výsledky elementárních analys v souladu se strukturou) symboly X a R mají s odvoláním na obecný vzorec I tyto významy:

směsi ethanolu a etheru; získá se tím amid kyseliny 3-bromskořicové o teplotě tání 110 stupňů Celsia.

Příklad 13

N-ethylamid kyseliny 3-bromskořicové

Jemně promíchaná směs 4,54 g kyseliny 3-bromskořicové a 2,5 g N,N'-diethylmočoviny se zahřívá za míchání hodinu pod dusíkem v lázni teploty 260 až 270 °C. Po ochlazení se reakční směs roztírá s 100 ml 1 až 2% roztoku uhličitanu sodného, surový zbytek se promyje vodou a překrystaluje z vodného ethanolu. Získá se tím N-ethylamid kyseliny 3-bromskořicové o teplotě tání 88 °C.

Příklad 14

Čípek se připraví z těchto složek:

ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové	300 mg
kakaové máslo	200 mg

Příklad 15

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 16

Při textu maximálního elektrošoku, jak zde byla o něm zmínka, se vyznačuje N-ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové hodnotou ED₅₀ při orální podávání myším 80 mg/kg a krysám 26 mg/kg.

Příklad 17

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 Electroshock Stimulator Model E” (výrobce Wahlquist Instrument Co., Salt Lake City, Utah, USA).

N-Ethylamid kyseliny trans-3-bromskořicové se suspenduje v 0,5% vodném roztoku methylcelulózy za homogenisování v tkáňovém homogenizačním drtiči tak, že vznikají částičky takové velikosti, že nad 51 % částiček má velikost do 5 mikronů, a nad 87 % částiček 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. Samečci 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 náznamem protikřečové účinnosti.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Dávka, mg/kg Myš ve skupině	Latence protažení zadní končetiny (v sekundách)					
	0 (kontrola) skupina 1	50 skupina 2	75 skupina 3	100 skupina 4	150 skupina 5	200 skupina 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	1,2	+/	1,5	+/	+/
% chráněných Průměrná latence	0	30	40	50	100	100
	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.

Příklad	X	R	Teplota tání °C
18	I	CH(CH ₃) ₂	109 až 110
19	I	H	134 až 135

V každém případě infračervená a ultrafialová spektra, jakož i výsledky elementární analýzy potvrzují strukturu. Uvedené teploty tání se vztahují k čistotě po krystalizaci z ethanolu a vody.

Příklad 20

Sledováním účinnosti N-ethylmidu kyseliny trans-3-bromskořicové (příklady 2 a 3)

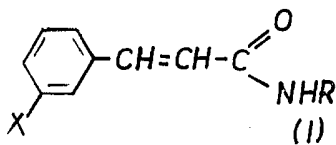
Příklady 18 a 19

Za použití postupů z příkladů 1 a 4 v tom kterém případě se za použití chloridu kyseliny 3-jodskořicové připraví tyto dále uvedené sloučeniny konfigurace trans, kde X a R mají v obecném vzorci I tyto významy:

za použití postupu diferenční stupňové kalorimetrie a mikroskopie s horkým stolcem (zjištění chování se za teploty tání) byla zjištěna existence dvou fyzikálně se lišících krystalických forem (polymorfie), které jsou pro jednoduchost označovány jako forma I a II. Forma II má teplotu tání v rozmezí 86 až 87 °C a dá se třením v misce převést na formu I o teplotě tání 88 až 90 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

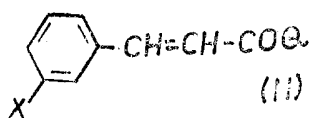
1. Způsob výroby substituovaných amidů kyseliny skořicové obecného vzorce I



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



kde R má významy, uvedené u obecného vzorce I a J znamená vodík nebo odštěpitelnou skupinu, jako je například skupina formylová, acylová s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, amidokarbonylová nebo alkoxykarbonylová s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylovou kyselinou nebo odpovídajícím derivátem obecného vzorce II



kde Q znamená hydroxylovou skupinu, acylový zbytek téže kyseliny tvořící anhydrid, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce OR', kde R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupině OR' podobnou reaktivní skupinu, jako je skupina amidová nebo alkylthioskupina, a X má významy, uvedené u obecného vzorce I, přičemž se pracuje až do varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III sloučeninou obecného vzorce II, jako je amid, chlorid kyseliny, anhydrid kyseliny, alkylester nebo alkylthioester, přičemž alkylová skupina obsahuje ve všech uvedených případech 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III sloučeninou obecného vzorce II za přítomnosti báze, jako je triethylamin, pyridin, dimethylanilin, uhličitán vápenatý nebo uhličitán sodný.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí ethylaminem na ethylester kyseliny trans-3-bromskořicové nebo na odpovídající chlorid.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III sloučeninou obecného vzorce II za přítomnosti inertního kapalného rozpouštědla.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce II sloučeninou obecného vzorce III, kde J znamená skupinu karboxylovou, karboxamidovou, alkylkarbonylovou nebo alkoxykar-

bonylovou, obsahující ve všech uvedených případech 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačený

tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce III anhydridem karboxylové kyseliny obecného vzorce II za přítomnosti katalytického množství sírové kyseliny.