

26 SEP. 1960



P.- 36.004

E 1822/DA

344183

## Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad / ~~de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri-Regnault, Courbevoie (Altos del Sena), Francia

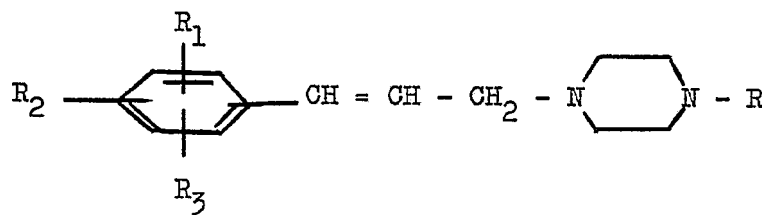
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CINAMILPIPERACINAS, UTILIZABLES EN PARTICULAR COMO MEDICAMENTOS" (Clase Internacional C07d)

9.9.67.



El presente invento tiene por objeto la preparación de nuevas cinnamil piperacinas, que son utilizables, en particular, como medicamentos, más especialmente para mejorar la circulación de la sangre y la nutrición del miocardio; estos compuestos son, pues, particularmente preciosos para el tratamiento de la insuficiencia coronaria y de ciertas insuficiencias cardiacas.

Los compuestos cuya preparación constituye el objeto del invento responden a la fórmula general:



En la cual,

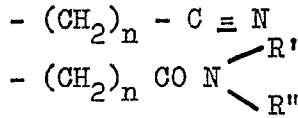
$R_1 - R_2 - R_3$  representan: un átomo de hidrógeno o de un halógeno, un grupo alcohilo inferior que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un hidroxilo o diversos grupos alcoxi y, en fin, sustituyentes nitrogenados (amino o nitro).

R representa una cadena alcoholada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y que lleva diversos grupos funcionales oxigenados o nitrogenados, tales como:

- $(\text{CH}_2)_n \text{OH}$
- $(\text{CH}_2)_n \text{CHOH CH}_3$
- $(\text{CH}_2)_n \text{C} (\text{R}' \text{ R}'') \text{OH}$
- $(\text{CH}_2)_n - \text{COOR}'$
- $(\text{CH}_2)_n - \text{CO} - \text{R}'$
- $(\text{CH}_2)_n - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$
- $(\text{CH}_2)_n - \text{CHOH} - \text{CH}_2 \text{OR}'$

344183

30  
9.9.67.



Pudiendo estar constituida igualmente R por un grupo ester carbónico del tipo - COOR'

5

En todos estos compuestos:

$$n = 1 \text{ a } 4$$

y R', R'' representan hidrógeno, un radical alifático que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical aromático (por ejemplo, fenilo o bencilo). En el caso en que  $R = -(\text{CH}_2)_n \text{CO N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}' \\ \searrow \text{R}'' \end{array}$ , R', R'' pueden constituir un heterociclo del tipo morfolina, piperidina, pirrolidina, etc.

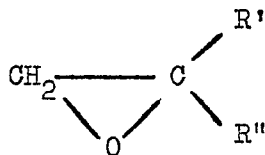
10

Los compuestos definidos más arriba pueden ser preparados de diferentes maneras:

15

1º) Se prepara en primer lugar la cinamilpiperacina haciendo reaccionar un cloruro de cinamilo, sustituido o no, sobre la piperacina en exceso en solución en el etanol absoluto. Se hace reaccionar luego esta cinamilpiperacina en solución acetónica sobre el derivado halogenado correspondiente al radical R, en presencia de carbonato de sodio anhidro, o en solución metanólica, sobre un compuesto epóxido de tipo:

20



25

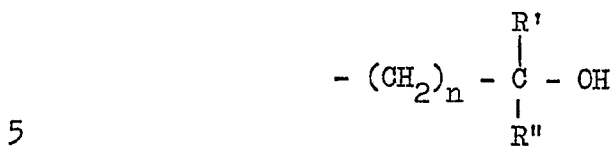
2º) A partir de una piperacina monosustituida por el radical R sobre la cual se hace reaccionar, en la acetona, el halogenuro de cinamilo en presencia de carbonato de sodio anhidro.

30  
9.9.67.

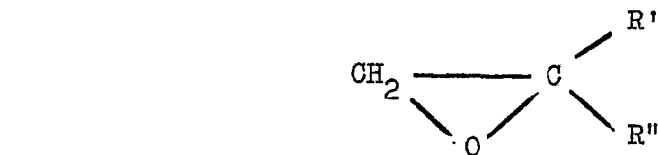
344183



3a) Los derivados en los cuales R es portador de un grupo alcohol terciario del tipo:



se obtienen a partir del éster o de la cetona correspondiente en la cual: R representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'$  o  $-(\text{CH}_2)_n - \text{CO} - \text{R}'$  por acción en el éter anhidro del derivado órgano-magnésico mixto R'', Mg X. Este mismo tipo de compuestos puede ser obtenido por acción sobre la cinamilpiperacina de un derivado epóxido de tipo:



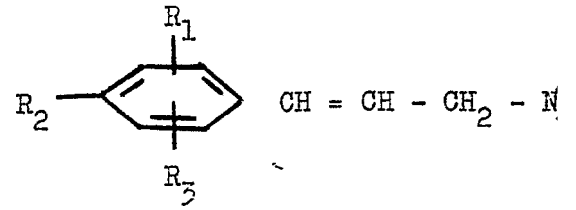
15 En la cual R' y R'' son grupos alifáticos o aromáticos.

4a) Cuando R es un grupo éster carbónico -COO R', los compuestos correspondientes se obtienen por acción del cloro-carbonato Cl COO R' sobre la cinamilpiperacina correspondiente, en medio alcalino.

20 La tabla I siguiente recoge los diferentes compuestos en los cuales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan los tres hidrógeno. La tabla II comprende los compuestos en los cuales R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H.

9.9.67.





R	Nº	Eb/F °C	F.B.	P.M.	Se1	F	F
-COO-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6597	E <sub>0,01</sub> 170	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	288,38	1HC1	202º	C <sub>17</sub> H
-COO-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65113	E <sub>0,01</sub> 215	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	336,42	1HC1	163º	C <sub>21</sub> H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	6561	E <sub>0,2</sub> 175	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	260,37	2HC1	215º	C <sub>16</sub> H
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub>	6562	E <sub>0,2</sub> 180	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	250,37	2HC1	228º	C <sub>16</sub> H
-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	6579	E <sub>0,05</sub> 168	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	274,39	2HC1	215º	C <sub>17</sub> H
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	6594	E <sub>0,1</sub> 175 F : 70º	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	288,42	2HC1	210º	C <sub>18</sub> H
-CH <sub>2</sub> -C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>3</sub> ) OH	65114	E <sub>0,05</sub> 210	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	336,46	2HC1	230º	C <sub>22</sub> H
-CH <sub>2</sub> CHOH-CH <sub>2</sub> OH	6571	E <sub>0,1</sub> 200	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	276,37	2HC1	224º	C <sub>16</sub> H
-CH <sub>2</sub> CHOH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	65124	E <sub>0,05</sub> 175	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	316,43	2HC1	230º	C <sub>19</sub> H
-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6559	E <sub>0,05</sub> 161	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	288,38	2HC1	195º	C <sub>17</sub> H
-CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	6672	E <sub>0,01</sub> 175	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	274,35	2HC1	210º	C <sub>16</sub> H
-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	6647	E <sub>0,01</sub> 180º	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	302,40	2HC1	160º	C <sub>18</sub> H
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6570	E <sub>0,1</sub> 160	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	302,40	2HC1	226º	C <sub>18</sub> H

9.9.67.

344183



Tabla I

 $(R_1, R_2, R_3 = H)$ 

F. B.	P.M.	Análisis elemental calcula- do					Análisis elemental halla- do				
		C	H	N	O	Cl	C	H	N	O	Cl
$7H_{25}ClN_2O_2$	:324,84:	62,85:	7,76:	8,62:	9,85:	10,91:	62,90:	7,88:	8,50:	9,73:	10,87:
$21H_{25}ClN_2O_2$	:372,88:	67,64:	6,76:	7,51:	8,58:	9,51:	67,60:	6,90:	7,69:	8,75:	9,39:
$6H_{26}Cl_2N_2O$	:333,30:	57,66:	7,86:	8,41:	4,80:	21,28:	57,50:	8,08:	8,30:	4,97:	21,05:
$6H_{26}Cl_2N_2O$	:333,30:	57,65:	7,86:	8,41:	4,80:	21,28:	57,72:	8,00:	8,17:	4,98:	21,14:
$7H_{28}Cl_2N_2O$	:347,32:	58,78:	8,13:	8,06:	4,61:	20,42:	58,70:	8,05:	7,97:	4,73:	20,35:
$8H_{30}Cl_2N_2O$	:361,35:	59,83:	8,37:	7,75:	4,43:	19,62:	59,73:	8,48:	7,66:	4,61:	19,52:
$22H_{30}Cl_2N_2O$	:409,39:	64,54:	7,39:	6,84:	3,91:	17,32:	64,54:	7,24:	6,59:	3,83:	17,22:
$6H_{26}Cl_2N_2O_2$	:349,30:	55,01:	7,50:	8,02:	9,16:	20,30:	54,82:	7,47:	7,93:	9,03:	20,14:
$9H_{30}Cl_2N_2O_2$	:389,36:	58,61:	7,77:	7,19:	8,22:	18,21:	58,78:	7,74:	7,04:	8,42:	18,35:
$7H_{26}Cl_2N_2O_2$	:361,31:	56,51:	7,25:	7,75:	8,86:	19,63:	56,71:	7,40:	7,62:	9,07:	19,54:
$6H_{24}N_2O_2Cl_2$	:347,28:	55,33:	6,97:	8,07:		20,42:	55,38:	7,10:	8,05:		20,34:
$8H_{28}N_2O_2Cl_2$	:375,33:	57,60:	7,52:	7,46:		18,89:	57,50:	7,70:	7,46:		18,94:
$8H_{28}Cl_2N_2O_2$	:375,33:	57,60:	7,52:	7,46:	8,53:	18,89:	57,81:	7,70:	7,24:	8,43:	18,93:

344183



25

Tabla I (Cont.)

(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H)

R	No	Er/F	F.B.	Sel. F	F.B.	P.M.	Análisis elemental calco				Análisis elemental halla						
							C	H	N	O	Cl	C	H	N	O	Cl	
-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	6567	F : 46	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	2HCl : 180a	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	258,35	2HCl : 180a	58,00	7,50	8,46	4,83	21,41	57,96	7,22	8,54	5,05	21,29
-CH <sub>2</sub> -C ≡ N	6574	F : 108	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	2HCl : 201a	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	241,33	2HCl : 201a	57,33	6,73	13,37		22,57	57,24	6,84	13,25		22,58
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C≡N	66120	F <sub>0,05</sub> 105a	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	Mal. : 165a	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	255,35	Mal. : 165a	64,67	6,78	11,31			64,54	6,96	11,27		
-CH <sub>2</sub> -CO-NH-NH <sub>2</sub>	66211	F : 110a	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O			274,35		65,66	8,08	20,42			65,78	8,05	20,23		
-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	66235	F : 130a	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	2HCl : 260a	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	259,34	2HCl : 260a	54,22	6,98	12,65			54,38	6,89	12,61		
-CH <sub>2</sub> -CO-N-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O	66236	F : 130a	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	2HCl : 210a	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	329,43	2HCl : 210a	56,71	7,27	10,44			56,78	7,05	10,35		
-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6751	F : 100a	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	2HCl : 190a	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	301,42	2HCl : 190a	57,75	7,81	11,23			57,52	7,73	11,03		
-CH <sub>2</sub> -CO-N-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6757			2HCl : 215a	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O		2HCl : 215a	59,06	7,57	10,88			59,18	7,68	10,70		
-CH <sub>2</sub> -CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	6762	F : 80a	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	2HCl : 215a	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	343,49	2HCl : 215a	60,57	8,47	10,09			60,69	8,40	9,93		
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	6767	F <sub>0,1</sub> 130a	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	2HCl : 225a	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	286,40	2HCl : 225a	60,16	7,85	7,80			60,29	7,94	7,60		
-CH <sub>2</sub> -C(OH)(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> H <sub>3</sub> (n)	67100	F : 90a	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2HCl : 250a	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	366,48	2HCl : 250a	62,93	7,34	6,38			62,78	7,38	6,53		
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (n)	67182			2HCl : 210a	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		2HCl : 210a	59,37	8,24	7,16			58,43	8,37	7,22		
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67200			2HCl : 230a	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		2HCl : 230a	62,96	7,34	6,38			62,81	7,18	6,47		
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67181			2HCl : 200a	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		2HCl : 200a	62,11	7,11	6,59			62,13	7,29	6,56		
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl(p)	67199			2HCl : 200a	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>		2HCl : 200a	57,46	6,56	6,09			57,58	6,37	6,16		
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	65125			2HCl : 195a	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		2HCl : 195a	58,91	7,29	7,23			58,98	7,22	7,42		

Tabla I (Cont.)

R	No	Ep/F 2C	F.B.	P.M.	Sel: F	F.B.
-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	:6567	: F : 48	: C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	: 258,35	: 2HCl:180°	: C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O Cl <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -C≡N	:6574	: F : 108	: C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	: 241,33	: 2HCl:201°	: C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C≡N	:66120	: E <sub>0,05</sub> :185°	: C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	: 255,35	: Mal.:165°	: C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
-CH <sub>2</sub> -CO-NH-NH <sub>2</sub>	:66211	: F : 110°	: C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	: 274,35	:	:
-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	:66235	: F : 130°	: C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	: 259,34	: 2HCl:260°	: C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
-CH <sub>2</sub> -CO-N-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -O	:66236	: F : 130°	: C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	: 329,43	: 2HCl:210°	: C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	: 6751	: F : 100°	: C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	: 301,42	: 2HCl:190°	: C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
-CH <sub>2</sub> -CO-N-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	: 6757	:	:	:	: 2HCl:215°	: C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
-CH <sub>2</sub> -CO-N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <sup>i</sup> ) <sub>2</sub>	: 6762	: F : 80°	: C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	: 343,49	: 2HCl:215°	: C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	: 6767	: E <sub>0,1</sub> :190°	: C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	: 286,40	: 2HCl:225°	: C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
-CH <sub>2</sub> -C(OH)(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	:67100	: F : 90°	: C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: 366,48	: 2HCl:250°	: C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -CC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	:67182	:	:	:	: 2HCl:210°	: C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	:67200	:	:	:	: 2HCl:230°	: C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	:67181	:	:	:	: 2HCl:200°	: C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl(p)	:67199	:	:	:	: 2HCl:200°	: C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	:65125	:	:	:	: 2HCl:195°	: C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>

0.9.67.



«Cont.)

(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H)

F.B.	P.M.	Análisis elemental calculado					Análisis elemental hallado				
		C	H	N	O	Cl	C	H	N	O	Cl
$C_{16}H_{24}N_2O_2Cl_2$	351,28	58,00	7,30	8,46	4,83	21,41	57,96	7,22	8,54	5,05	21,29
$C_{15}H_{21}Cl_2N_3$	314,26	57,33	6,73	13,37		22,57	57,24	6,84	13,25		22,58
$C_{20}H_{25}N_3O_4$	371,42	64,67	6,78	11,31			64,54	6,96	11,27		
		65,66	8,08	20,42			65,78	8,05	20,23		
$C_{15}H_{23}Cl_2N_3O$	332,27	54,22	6,98	12,65			54,38	6,89	12,61		
$C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_2$	402,36	56,71	7,27	10,44			56,78	7,05	10,35		
$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O$	374,35	57,75	7,81	11,23			57,52	7,73	11,03		
$C_{19}H_{29}Cl_2N_3O$	386,36	59,06	7,57	10,88			59,18	7,68	10,70		
$C_{21}H_{35}Cl_2N_3O$	416,42	60,57	8,47	10,09			60,69	8,40	9,93		
$C_{18}H_{28}Cl_2N_2O$	359,33	60,16	7,85	7,80			60,29	7,94	7,60		
$C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_2$	439,41	62,86	7,34	6,38			62,78	7,38	6,53		
$C_{19}H_{32}N_2O_2Cl_2$	391,37	58,30	8,24	7,16			58,43	8,37	7,22		
$C_{23}H_{32}N_2O_2Cl_2$	439,41	62,86	7,34	6,38			62,81	7,18	6,47		
$C_{22}H_{30}N_2O_2Cl_2$	425,39	62,11	7,11	6,59			62,13	7,29	6,56		
$C_{22}H_{29}N_2O_2Cl_3$	459,83	57,46	6,36	6,09			57,58	6,37	6,16		
$C_{19}H_{28}N_2O_2Cl_2$	387,34	58,91	7,29	7,23			58,98	7,22	7,42		

344103



Tabla II

(R<sub>1</sub> = CCH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H)

R	Nº	El/Fco	F.B.	F.N.	Sel	T	F.B.	P.M.	Análisis elemental calcula- do				Análisis elemental halla- do			
									C	H	N	O	Cl	C	H	N
-CH <sub>2</sub> -COO-CH <sub>3</sub>	66265	C <sub>10</sub> O <sub>2</sub> :200	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	218,40	2HCl	200º	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	391,33	55,24	7,21	7,16	55,05	7,32	6,99		
-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	6707	F : 65º	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	288,37	2HCl	230º	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	361,30	56,51	7,25	7,75	56,44	7,27	7,82		

344183

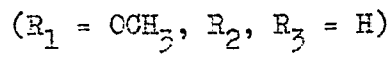
344183

R	No	Eb/F <sub>2</sub> C	F.B.	P.M.	Sel	F	F.B.
-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66265	E <sub>0,02</sub> :200	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	318,40	2HCl	200°	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	6707	F : 65°	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	288,37	2HCl	220°	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

344103



Tabla II



F.B.	P.M.	Análisis elemental calcula-					Análisis elemental halla-				
		C	H	N	O	Cl	C	H	N	O	Cl
H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	391,33	55,24	7,21	7,16			55,05	7,32	6,99		
H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	361,30	56,51	7,25	7,75			56,44	7,23	7,82		

344183



A título de ejemplos no limitativos, se describirá la preparación de los compuestos siguientes:

Ejemplo 1 - Cinamil-1 ( $\sqrt{\text{fenil-2' propanol-2'}}$  1')<sub>4</sub> piperacina, diclorhidrato. (65114).

5 En 100 ml de metanol, se disuelve la cinamilpiperacina (0,1 mol): se añade entonces con agitación 0,1 mol de óxido de  $\alpha$  metil estireno, y se lleva a reflujo durante 6 horas. El metanol es luego eliminado por destilación. El residuo viscoso obtenido puede ser destilado (E/O,05 : 210°). Muy generalmente, se disuelve en 250 ml de acetona, y se trata por el ácido clorhídrico: el diclorhidrato cristaliza. F : 230°C.

Ejemplo 2 - Cinamil-1 (N pirrolidinil acetamido)-<sub>4</sub> piperacina diclorhidrato. (6757).

15 En 300 ml de acetona, se disuelve la cinamilpiperacina (0,3 mol), y se añaden 32 g de carbonato de sodio anhidro. Se introduce entonces 0,3 mol de N pirrolidinil cloroacetamida, y se lleva a reflujo durante 20 horas.

20 El precipitado es filtrado a vacío, y la solución acetónica es tratada por el ácido clorhídrico: el diclorhidrato es separado por filtración a vacío. F : 215°C.

Ejemplo 3 - Cinamil-1 ( $\sqrt{\text{propanodiol 2',3'}}$  -1')<sub>4</sub> piperacina, diclorhidrato. (6571).

25 La cinamilpiperacina(0,1 mol) se disuelve en 80 ml de metanol, se añade 0,1 mol de glicidol y se lleva a reflujo durante una hora. El metanol es luego eliminado por destilación. La base bruta es puesta en solución en la acetona y tratada por el ácido clorhídrico: el diclorhidrato es filtrado a vacío y recristalizado en el alcohol

30  
9.9.67.



a 96º G.L.F:224ºC.

Ejemplo 4 - Cinamil-1 ( $\sqrt{\text{aliloxi-3' propanol-2'}}$   
1')-4 piperacina, diclorhidrato.(65124).

5 Se lleva a reflujo, durante tres horas, una  
solución metanólica (150 ml) de 0,1 mol de cinamilpiperacina y de 0,1 mol de aliloxi-3 epoxi-1,2 propano. Después de eliminación del metanol, la base viscosa obtenida es purificada por destilación bajo presión reducida. E/0,05 : 175ºC.

10 El diclorhidrato es preparado por acción del ácido clorhídrico sobre la solución acetónica de la base. F. : 230ºC.

Ejemplo 5 - Cinamil-1 (propanona-2)-4 piperacina, diclorhidrato. (6567).

15 Se lleva a reflujo durante 4 horas una solución acetónica de 0,1 mol de cinamilpiperacina y de 0,1 mol de cloracetona en presencia de 10 g de carbonato de sodio anhidro. Después de filtración, la acetona es eliminada por destilación; la base es disuelta en el agua clorhídrica y, después de una extracción por el éter, se trata la solución acuosa por la lejía de sosa, y se extrae tres veces con éter. Después de eliminación del disolvente, el producto obtenido es purificado por destilación fraccionada. E/0,05 : 157-158ºC F. : 48ºC. El diclorhidrato se prepara por acción de ácido clorhídrico sobre una  
20 solución acetónica de la base. F : 180ºC.

Ejemplo 6 - Cinamil-1 (etil acetato)-4 piperacina, diclorhidrato. (6559).

30 En 100 ml de acetona, se disuelve 0,1 mol de cinamilpiperacina y 0,1 mol de bromocetato de etilo. Se  
9.9.67.



lleva a reflujo durante 6 horas en presencia de 10 g de carbonato de sodio anhidro. Después de destilación del di solvente, el producto bruto obtenido se purifica por destilación fraccionada. E/O,05 : 161°C. El diclorhidrato ob  
5 tenido por acción del ácido clorhídrico sobre la solución acetónica de la base, se recristaliza en el etanol a 95° G.M. F. : 195°C.

#### FARMACODINAMICA -

Las sustancias descritas han sido probadas en  
10 animales. Son particularmente interesantes por sus propie dades sobre los sistemas cardiovascular respiratorio, ner vioso central y sobre el metabolismo. Están dotadas, en efecto, de propiedades adrenolíticas, vasodilatadoras al nivel periférico coronario-dilatadoras, hipotensoras, an-  
15 tiespasmódicas, estimulantes de la respiración, psicoana- lépticas, antidepresivas, uricosúricas, hipocolesterole- miantes e hipolipemiantes.

#### 1.- Propiedades adrenolíticas -

Las sustancias descritas son capaces de anu-  
20 lar en el perro, el gato y el conejo, los efectos tensio- nales de la adrenalina, de la noradrenalina y de la exci- tación del nervio esplácnico. Para ciertos productos, exis te incluso inversión del efecto hipertensor de la adrena- lina. Por lo demás, las sustancias descritas son capaces  
25 de inhibir las contracciones de la vesícula seminal aisla- da de rata, provocadas por la adrenalina.

#### 2.- Acción sobre la circulación periférica -

La administración intraarterial o intravenosa  
de estas sustancias en el perro y el conejo, provoca una  
30 vasodilatación periférica que se traduce en un aumento del  
9.9.67.







y de disminuir la hipertensión noradrenalínica.

Acción vasodilatadora:

5 - La inyección en la arteria femoral de 100 V/kg de sustancias dobla el caudal de esta arteria a consecuencia de la dilatación periférica obtenida, y es igualmente capaz de levantar la vasoconstricción adrenalínica;

- por vía intravenosa 2,5 mg/kg de sustancia ejercen el mismo efecto vasodilatador.

10 Acción hipotensora:

- Una hipotensión manifiesta se consigue después de la inyección de 4,5 mg/kg de la misma sustancia.

Acción antiespasmódica:

15 - Sobre el duodeno aislado de rata contraído por el cloruro de bario, la actividad es dos veces superior a la de la papaverina;

- Sobre el útero in situ de rata, la actividad inhibidora sobre las contracciones espontáneas es igual a la de la papaverina.

20 Acción hipocolesterolemizante e hipolipemizante:

- En la rata tratada por el Tritón, una dosis de 100 mg/kg de 65114 administrado por vía oral es capaz de hacer bajar la hiperlipemia y la hipercolesterolemia.

Acción uricosúrica:

25 - Una dosis oral de 50 a 100 mg/kg produce en la rata un aumento de eliminación úrica.

Ejemplo 2 - Cinamil-1 (N pirrolidinil acetamido)-4 piperacina, diclorhidrato. (6757).

Toxicidad: DL 50 intravenosa: 125 mg/kg (ratón)

30  
9.9.67.

344183

25 SEP.



Actividad adrenolítica:

- Equivalente a la de 0,6 yohimbina sobre la vesícula seminal aislada de rata;

5 10 mg/kg por vía intravenosa invierten el efecto tensional de la adrenalina, anulan el de la nora-drenalina, y el de la excitación del nervio esplácnico.

Actividad vasodilatadora:

10 - Inyectada en la arteria femoral del conejo, la dosis de 250 V/kg aumenta en 50% el caudal de esta arteria.

Acción hipotensora:

15 Una disminución notable y duradera de la tensión arterial se consigue por inyección intravenosa de 5 mg/kg, o inyección subcutánea de 10 mg/kg, o administración oral diaria de 25 mg/kg repetida durante una semana, de sustancia en el perro y la rata.

Ejemplo 3 - Cinamil-1 ( $\sqrt{\text{propanodiol-2'}.3'7 -1'}$ )-4 piperacina, diclorhidrato. (6571).

Toxicidad: DL 50 intravenosa: 160 mg/kg.

20 DL 50 oral : 680 mg/kg.

Acción coronario-dilatadora y estimulante sobre la respiración:

25 - La inyección intravenosa de 8 mg/kg de sustancia provoca un aumento de 50% duradero del caudal del seno venoso coronario, sin variación significativa del ritmo cardiaco;

- A la misma dosis y por la misma vía, se observa una estimulación de la respiración.

Efectos adrenolítico, espasmolítico y vasodilatador:

30  
9.9.67.

344183

26 SEP 1967

El efecto adrenolítico de esta sustancia es prácticamente nulo, y los efectos espasmolítico y dilatador periféricos son débiles.

5 Ejemplo 4 - Cinamil-1 (2'-aliloxi-3' propanol-2'-1')-piperacina, diclorhidrato. (65124).

Toxicidad: DL 50 intravenosa: 66 mg/kg. } ratón.  
DL 50 oral aproximada: 520 mg/kg.

10 La administración oral de 25 mg/kg es capaz de inhibir los temblores debidos al tremor y la catalepsia provocada por la proclorpermacina o la reserpina.

TERAPEUTICA

Observaciones clínicas

Observación 1.-

15 Cuatro mujeres jóvenes (30, 32, 35 y 41 años) atacadas de mal de Raynaud, presentan todas una asfixia local de los dedos bajo la influencia del frío. Las crisis son claras: dedos exangües, descoloridos, sensibilidad muy disminuida, estas crisis duran 1/4 de hora a una hora  
20 después de la inmersión en el agua fría.

Estas cuatro mujeres reciben uniformemente cada día cuatro grajeas de 4 cg de producto por día en dos veces.

25 El décimo día, tres de estas enfermas resisten la prueba del agua fría. La cuarta enferma no presenta ya más que hormigueos y pinchazos.

Las cuatro están de acuerdo para constatar que sus movimientos son mucho menos torpes. Una de ellas indica espontáneamente "que no deja ya caer los objetos".

9.9.67.

344183



Observación 2.-

Un hombre de 54 años, atacado de estrechamiento mitral, presenta un síndrome de Raynaud por crisis angiospásticas caprichosas, pero con al menos una crisis diaria.

El enfermo absorbe: dos grajeas de 4 cg de producto por día.

Al quinto día, las crisis han disminuído de intensidad, al décimo día, no ha presentado ya más que una sola crisis en los cuatro últimos días.

Observación 3.-

Un hombre de 62 años, presenta signos de artritis crónica de origen arteromatoso; su colesterol sanguíneo es de 3,20 g, el ácido úrico de 83 mg. Acusa hormigueo y entumecimiento de los dos pies después de una marcha, incluso moderada.

El enfermo es puesto al tratamiento de 6 grajeas de 4 cg de producto por día en tres veces.

Al duodécimo día, la tolerancia de marcha está muy aumentada. El enfermo requiere espontáneamente continuar la medicación. El colesterol está a 2,60 g, el ácido úrico a 62 mg.

Observación 4.-

Dos hombres de 62 y 66 años presentan secuelas de infarto de miocardio en forma de crisis de angina de pecho que aparecen al menos dos veces al día y que ceden inmediatamente a la trinitrina. Los enfermos son puestos al tratamiento de tres comprimidos de 5 cg. cada 24 horas.

Revisados uno después de 20 días y el otro después de 22 días, uno de ellos no consume ya trinitrina desde 9.9.67.



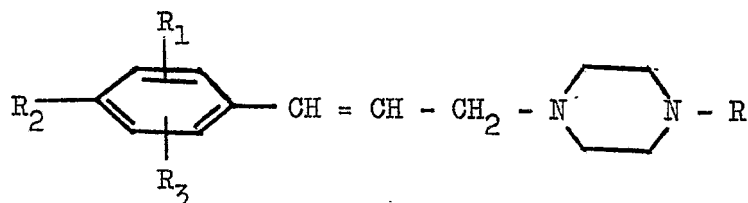
de hace cinco días; el segundo no ha consumido ya más que una sola trinitrina desde hace 3 días, y las crisis que persisten han disminuído mucho de intensidad.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 18 de Agosto de 1966, bajo el número 36963 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

10 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 siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de cinamilpiperacinas, utilizables en particular como medicamentos, y que responden a la fórmula general:



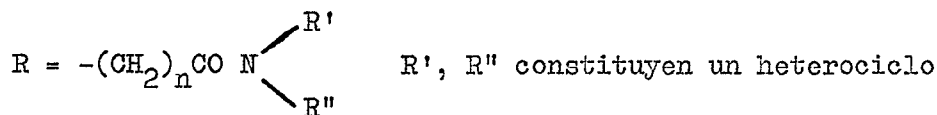
15 en la cual: R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> representan: un átomo de hidrógeno o de un halógeno, un grupo alcoholo inferior que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un hidroxilo o diversos grupos alcoxi, finalmente, sustituyentes nitrogenados (amino o nitro),  
19 R representa una cadena alcoholada que comprende de 1 a 6 áto  
9.9.67.



mos de carbono y que lleva diversos grupos funcionales oxigenados o nitrogenados, tales como:

- $(CH_2)_n OH$
- $(CH_2)_n CHOH CH_3$
- 5 -  $(CH_2)_n C (R' R'') OH$
- $(CH_2)_n - COOR'$
- $(CH_2)_n - CO - R'$
- $(CH_2)_n - CHOH - CH_2OH$
- $(CH_2)_n - CHOH - CH_2 OR'$
- 10 -  $(CH_2)_n - C \equiv N$
- $(CH_2)_n CO N \begin{array}{l} / R' \\ \backslash R'' \end{array}$

15 pudiendo estar constituido igualmente R por un grupo éster carbónico del tipo  $-COOR'$ , y en la cual  $n = 1$  a  $4$  y  $R'$ ,  $R''$  representan hidrógeno, un radical alifático que comprende de  $1$  a  $4$  átomos de carbono o un radical aromático (por ejemplo fenilo o bencilo), y en la cual cuando



20 del tipo morfolina, piperidina, pirrolidina, etc., consistiendo este procedimiento en preparar en primer lugar la cinamilpiperacina haciendo reaccionar un cloruro de cinamilo, sustituido o no, sobre la piperacina en exceso en solución en el etanol absoluto, y luego en hacer reaccionar esta cinamilpiperacina en solución acetónica sobre el

25 derivado halogenado correspondiente al radical R, en presencia de carbonato de sodio anhidro.

28  
9.9.67.

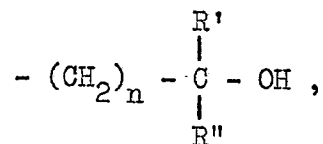
2.- Procedimiento para la fabricación de com-



puestos según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar en la acetona sobre una piperacina monosustituida por el radical R, el halogenuro de cinamilo, en presencia de carbonato de sodio anhidro.

5

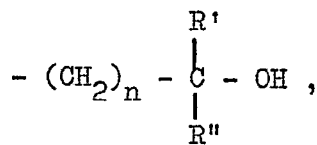
3.- Procedimiento para la fabricación de compuestos según la reivindicación 1, en los cuales el radical R es portador de un grupo alcohol terciario del tipo:



que consiste en hacer actuar en el éter anhidro el derivado organomagnésico mixto R'' Mg X sobre el éster o la acetona correspondiente, en la cual R representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R}'$ .

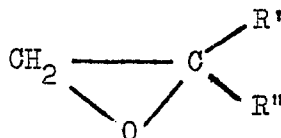
10

4.- Procedimiento para la fabricación de compuestos según la reivindicación 1, en los cuales el radical R es portador de un grupo alcohol terciario del tipo:



15

que consiste en hacer actuar sobre la cinamilpiperacina un derivado epóxido del tipo:



en la cual R' y R'' son grupos alifáticos o aromáticos.

18

5.- Procedimiento para la fabricación de com-

9.9.67.

26 SEP



puestos según la reivindicación 1, en los cuales R es un grupo éster carbónico del tipo - COOR', que consiste en hacer actuar el cloro-carbonato CL COOR' sobre la cinamil piperacina correspondiente en medio alcalino.

5                   6.- Procedimiento para la preparación de cina milpiperacinas, utilizables en particular como medicamen-  
tos.

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

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

Madrid,

26 SEP. 1967

P. A.

Alberto de Eizabur  
Por Poder.

G.D.S.  
9.9.67.

344183