



40 1598 372

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 51.151
E 3336/DA

403885

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

Int. Cl. ^a C.07 D // A61K

sociedad anónima francesa

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

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS EN N' DE LA N-(TRIMETOXI-3,4,5)CINAMOIL-PIPERAZINA"

(Clase Internacional C07d)

403885

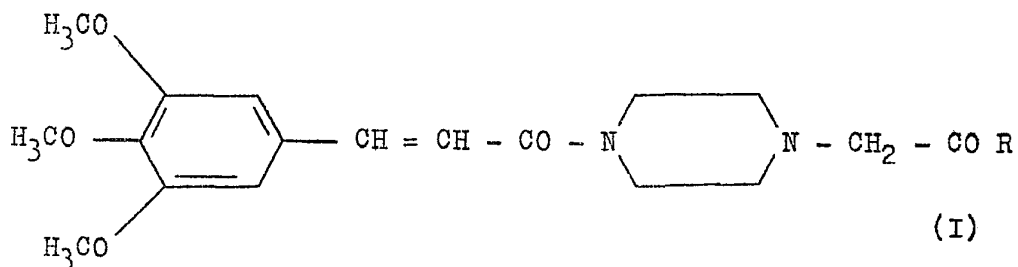
15



P.- 51,151

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula I

5

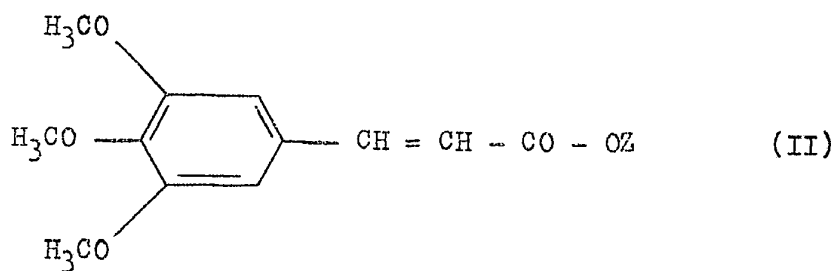


10

donde R indica un radical de etoxi, pirrolidino o isopropilamino.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar un anhídrido de ácido de la fórmula

15

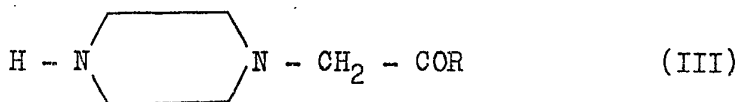
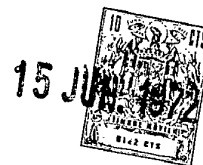


20

en la que Z es un grupo trimetoxi-3,4,5-cinamoilo o un grupo isobutiloxycarbonilo, con un compuesto de la fórmula III:

25

403885



5

donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I),
resultando el compuesto de la fórmula (II)

- de la condensación de dos moléculas del
ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico, cuando Z representa el gru
10 po trimetoxicinamido, y

- de la condensación de una molécula de áci-
do trimetoxi-3,4,5-cinámico con cloroformiato de isobutilo,
cuando Z representa el grupo isobutiloxicarbonilo.

Se dan a continuación diversos ejemplos de
15 realización del procedimiento según la invención.

EJEMPLO 1 : (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-etoxicarbonil-
metil-4-piperazina (de nº de código:6753), preparado a par-
tir del anhídrido simétrico del ácido trimetoxi-3,4,5-ciná-
20 mico.

Se somete a reflujo durante 5 horas una mez-
cla de 37,9 g. (0,22 moles) de etoxicarbonilmetil-1-pipe-
razina y 45,8 g. (0,1 mol) de anhídrido trimetoxi-3,4,5-ci-
námico en 400 ml. de tetrahydrofurano. Después de la evapo-
25 ración, se toma de nuevo el residuo en 200 ml. de agua,

403885



después se lleva la solución a un pH francamente básico con ayuda de K_2CO_3 . Se somete a extracción con acetato de etilo. Después del secado y concentración, hasta el comienzo de la precipitación, el precipitado se enfría con hielo y se filtra. Se obtienen así 28 gramos de cristales de punto de fusión $99^\circ C$, con un rendimiento del 71%.

EJEMPLO 2: (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-pirrolidinocarbonilmetil-4-piperazina (nº de código 67350), preparada a partir del anhídrido simétrico del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico.

Se somete a reflujo durante 5 horas una mezcla de 43 g (0,22 moles) de pirrolidinocarbonilmetil-1-piperazina y 45,8 g. (0,1 mol) de anhídrido trimetoxi-cinámico en 400 ml. de tetrahydrofurano. Después de la filtración, se concentra la solución y se recristaliza en 100 ml. de acetato de etilo.

Se obtienen así, con un rendimiento del 69%, 29 gramos de cristales de punto de fusión de $135^\circ C$.

EJEMPLO 3: (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-propilaminocarbonilmetil-4-piperazina (nº de código 68111).

Este compuesto puede ser preparado a partir del anhídrido simétrico del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico, por el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

403885

15



Se obtienen así, con un rendimiento del 61%,
25 gramos de cristales de punto de fusión: 175°C.

5 EJEMPLO 4: (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-etoxicarbonilme-
til-4-piperazina (nº de código 67 53).

Este compuesto puede ser preparado a partir
del anhídrido mixto del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico y
cloroformiato de isobutilo.

10 A una solución de 23,8 g. (0,1 mol) de ácido
trimetoxi-3,4,5-cinámico en 300 ml. de acetona anhidra y
en presencia de 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina, se aña-
den a -10°C y en 15 min., 13,6 g. (0,1 mol) de clorofor-
miato de isobutilo. Después de un contacto de 30 min. a -10°C,
15 se añaden, siempre a esta temperatura, 100 ml. de una solu-
ción acetónica de 34,5 g. (0,2 moles) de etoxicarbonilme-
til-1-piperazina. Se mantienen en contacto a 20°C durante
9 horas. Se filtra el clorhidrato de trietilamina formado y
se concentra la solución. Los cristales producidos son cris-
talizados en acetato de etilo.

20 Por este procedimiento se obtienen, con un ren-
dimiento del 71%, 28 gramos de cristales de punto de fusión:
99°C.

25 EJEMPLO 5: (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-pirrolidinocarbo-
nilmetil-4-piperazina (nº de código 67 350).

403885

15 JUN 1972



Este compuesto es preparado a partir del anhídrido mixto del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico y cloroformiato de isobutilo.

A una disolución acetónica de 23,8 g. (0,1 mol) de ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico, en presencia de 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina, se añaden a -10°C y en 15 min, 13,6 g. (0,1 mol) de cloroformiato de isobutilo. Después de un contacto de 30 min. a -10°C, se añaden 39,4 g. (0,2 moles) de pirrolidinocarbonilmetil-1-piperazina en solución en 100 ml. de acetona.

Después de un contacto de 8 horas a 20°C, se filtra el clorhidrato de trietilamina formado, y se evapora la acetona. Se toma de nuevo el residuo en 200 ml. de agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Después del secado, se evapora hasta el comienzo de la cristalización y se enfría con hielo. Los cristales producidos se filtran.

De este modo se obtienen, con un rendimiento del 55%, 23 gramos de cristales de un punto de fusión : 135°C.

EJEMPLO 6: (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-isopropilaminocarbonilmetil-4-piperazina (nº de código 68 111).

Este compuesto es preparado a partir del anhídrido mixto del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico y cloro-

403885



formiato de isobutilo, según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

Se obtienen así, con un rendimiento del 61%, 25 gramos de cristales de punto de fusión : 175°C.

5 Los compuestos preparados según la invención ejercen principalmente propiedades vasodilatadoras al nivel de la circulación coronaria y de la circulación periférica.

Han sido comparados con compuestos notoriamente conocidos por su actividad en el mismo campo farmacológico, a saber:

- el clorhidrato de butil-2-[(dietilamino-2''-etoxi)-4'-diyodo-3',5'benzoilo]-3-benzofurano, llamado clorhidrato de amiodarona.

15 - la 1-[4,4 -di(fluorofenil)butil] -4- [(2,6-dimetilanilinocarbonilmetil) metil]piperazina, llamada lidoflazina.

- el 2,2',2'',2'''-(4,8-dipiperidinopirimidino-[5,4-d]pirimidino-2,6-diildinitrilo)tetraetanol, llamado dipiridamol.

20 - el éster etílico del ácido [3-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il]oxi]acético llamado cromomar.

- la N-(3,3-difenilpropil)- α -metilfenetilamina, llamada prenilamina.

25 - la 6,7-dimetoxi-1-veratrilisoquinoleína,

5-6-72

403885

15 JUN 72



llamada papaverina, y

- la 2-etil-3-benzofuranil-4-hidroxi-3,5-
-diyodofenil-cetona, llamada benziodarona.

5 1 - Propiedades vasodilatadoras a nivel de
la circulación coronaria.

Los compuestos nº 67 350, 68 111 y 6753 aumen-
tan el caudal coronario y la oxigenación de la sangre ve-
nosa coronaria, lo que determina una reducción de la extrac-
ción de oxígeno por el miocardio, tanto por vía intraveno-
10 sa como por vía intraduodenal.

a) Vía intravenosa

Los resultados obtenidos con estos compuestos
y con cuatro de los compuestos de referencia antes citados
15 son expuestos en la tabla I siguiente, que indica igualmen-
te la dosis letal 50% por vía intravenosa (DL 50: i.v.) de
los compuestos citados.

20

25

5-6-72

403885

TABLA I

5	Producto	DL 50 i.v. en el ratón	Acción a nivel del seno ven	
			Dosis administrada	Dosis ad Dosis
	67350	617 mg/kg.	25 mg/kg	3/1
10	68111	475 mg/kg.	2,5 mg/kg	0,5
	6753	300 mg/kg	25 mg/kg	8/1
	Amiodarona	180 mg/kg	10 mg/kg	5/1
15	Lidoflazina	25 mg/kg	1,5 mg/kg	6/1
	Dipiridamol	150 mg/kg	1,5 mg/kg	1/1
	Cromonar	30 mg/kg	5 mg/kg.	16/

20

25

5-6-72

403885



Acción del seno venoso coronario del perro anestesiado			
Dosis	Dosis administrada	Acción sobre el caudal	Acción sobre la oxigenación
	Dosis letal		
	3/100	+ 60%	+ 120%
	0,5/100	+ 125%	+ 110%
	8/100	+ 70%	
	5/100	+ 40%	+ 55%
	6/100	+ 55%	+ 100%
	1/100	+ 110%	+ 100%
	16/100	+ 120%	+ 75%

-9- Pri

403885

15 JUN. 1972

b) Vía intraduodenal

Los resultados obtenidos con los compuestos nº 67 350 y nº 68 111 y con cuatro de los compuestos de referencia antedichos se indican en la tabla II siguiente.

5

TABLA II

Producto	Acción sobre la circulación coronaria del perro anestesiado		
	Dosis	Acción sobre el caudal	Acción sobre la oxigenación
67350	50 mg/kg.	+ 55%	+ 100%
68111	3,5 mg/kg	+ 55%	+ 100%
Amiodarona	50 mg/kg	inactiva	inactiva
Lidoflazina	20 mg/kg.	inactiva	inactiva
Dipiridamol	50 mg/kg	+ 45%	+ 100%
Prenilamina	50 mg/kg	inactiva	inactiva

25

5-6-72



2 - Propiedades vasodilatadoras al nivel de la circulación periférica

Estas propiedades han sido estudiadas por vía intraarterial a nivel de la arteria femoral en el perro anes-
5 tesiado.

Los resultados obtenidos con los compuestos nº 67350, nº 68111 y nº 6753 y con tres de los compuestos de referencia antes citados se indican en la tabla III si-
guiente:

10

TABLA III

15

20

25

Producto	DL 50 i.v.	Acción sobre el caudal femoral		
		Dosis adm- nistrada	Dosis adminis- trada	Efecto
			Dosis letal	
67350	617 mg/kg	125 µg/kg	0,02/100	+ 50%
68111	475 mg/kg	100 µg/kg	0,02/100	+ 65%
6753	300 mg/kg	125 µg/kg	0,04/100	+ 50%
papaverina	43 mg/kg	250 µg/kg	0,57/100	+ 50%
benzioda- rona	72 mg/kg	250 µg/kg	0,34/100	+ 40%
dipiridamol	150 mg/kg	125 µg/kg	0,08/100	+ 70%

403885



De la tabla I se deduce que el compuesto nº 67350, administrado a una dosis igual al 3% de la dosis letal, ejerce una acción sobre el caudal del seno venoso coronario y sobre la oxigenación que es sensiblemente equivalente a la obtenida por administración de una dosis igual al 6% de la dosis letal de lidoflazina, y que el compuesto nº 6753 muestra una actividad del orden de la lidoflazina citada. Es cierto que a una dosis igual al 1% solamente de la dosis letal, el dipiridamol ejerce una acción superior a la del compuesto nº 67350 y a la del compuesto nº 6753 sobre el caudal de los senos venosos y una acción próxima a la del compuesto nº 67350 sobre la oxigenación, pero es sabido que el Dipiridamol presenta el inconveniente de tener efectos secundarios molestos que provocan dolores de cabeza, vértigos y perturbaciones gastrointestinales, mientras que los compuestos nº 67350 y nº 6753 están exentos de tales efectos.

En lo que concierne al compuesto nº 68111, de la tabla I se deduce que ningún compuesto anteriormente conocido presenta una eficacia tan grande para una fracción tan pequeña (0,5%) de la dosis letal.

Se hace evidente que, administrados por vía intravenosa, los compuestos nº 67350 y nº 68111 son con mucho preferibles a los compuestos de referencia, y ello, en particular, por el hecho de su baja toxicidad.

403885



Refiriéndose ahora a la tabla II, se comprueba que, a excepción del dipiridamol, ninguno de los compuestos de referencia tiene efecto alguno sobre la circulación coronaria por vía intraduodenal.

5 La actividad del dipiridamol es aproximadamente equivalente a la del compuesto nº 67350 para una misma dosis de administración, pero como la toxicidad del compuesto nº 67350 es netamente inferior a la del dipiridamol, es evidente que el compuesto preparado según la invención tiene mayor interés que el compuesto de referen-
10 cia.

Por lo que se refiere al compuesto nº 68111, se deduce de la tabla II que, administrado a una dosis de administración infinitamente más pequeña, tiene una activi-
15 dad sensiblemente igual a la del dipiridamol, el cual, además, es mucho más tóxico.

Resulta, por tanto, que la administración de los compuestos nº 67350 y nº 68111 proporciona resultados que no pueden ser alcanzados con los compuestos anterior-
20 mente conocidos, o que, si se pueden alcanzar, van acompañados de una toxicidad no despreciable.

De la tabla III se deduce finalmente que nin-
25 guno de los compuestos anteriormente conocidos ejerce, a nivel de la circulación periférica, una actividad equivalente a la de los compuestos nº 67350, nº 68111 y nº 6753

403885

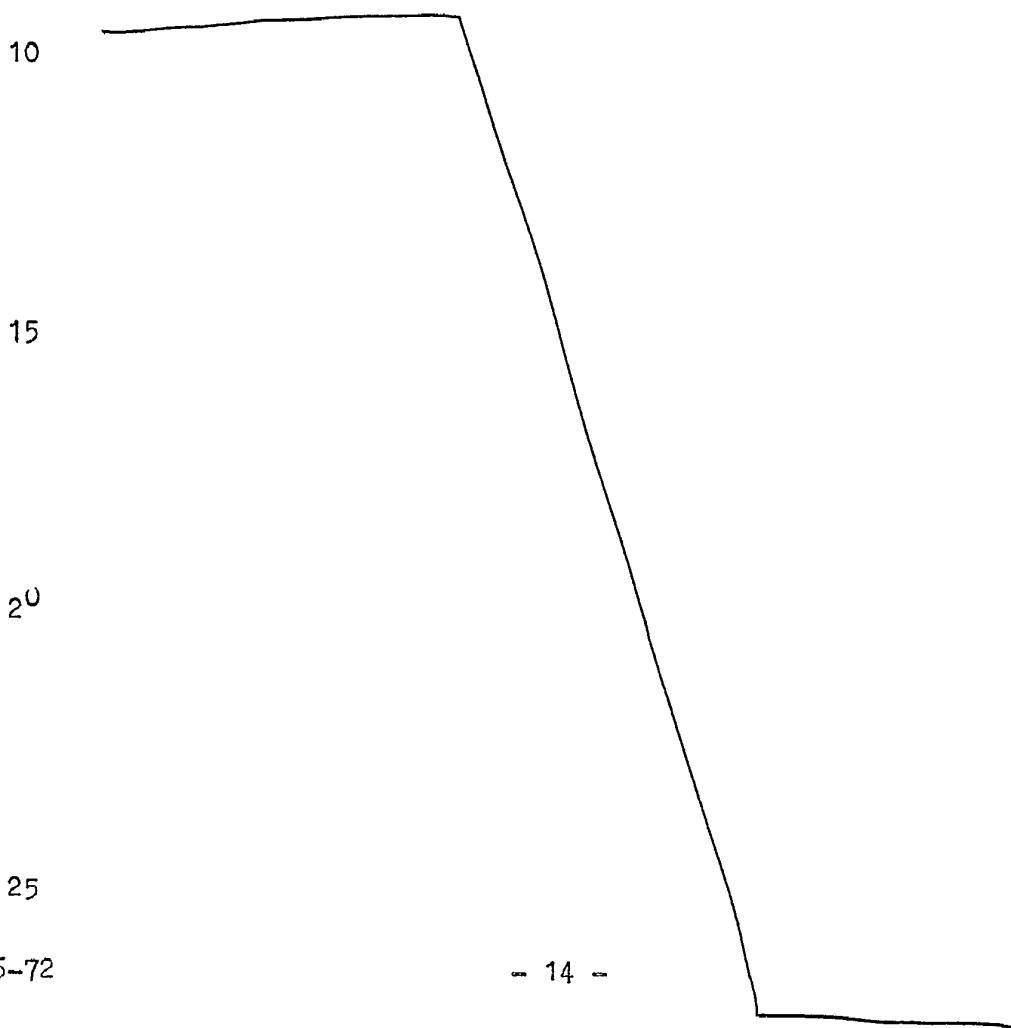
15 JUN 1972



para una dosis de administración correspondiente a una fracción tan pequeña (0,02% ó 0,04%) de la dosis letal.

Por tanto, la administración de los compuestos según la invención es, también en estos casos, preferible a la de los compuestos anteriormente conocidos.

Estos compuestos pueden ser administrados en terapéutica humana en dosis comprendidas entre 100 y 300 mg. por día.



403885

15 JUN 1972

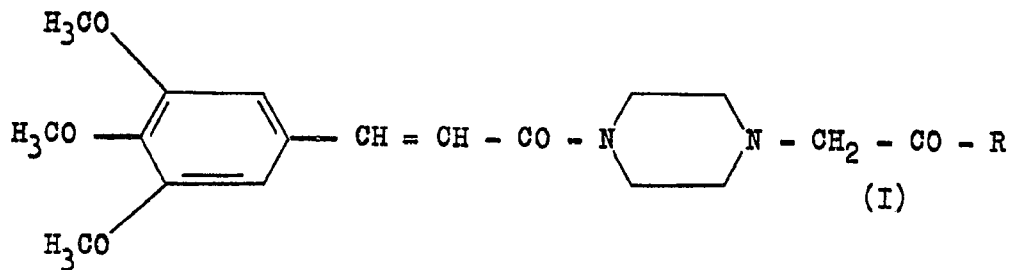
REIVINDICACIONES

5

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.- Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I:

15



20

donde R representa uno de los radicales etoxi, pirrolidino o isopropilamino, por reacción de un anhídrido del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico, de fórmula II:

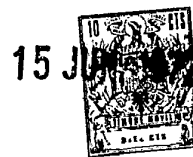
25

9-6-72

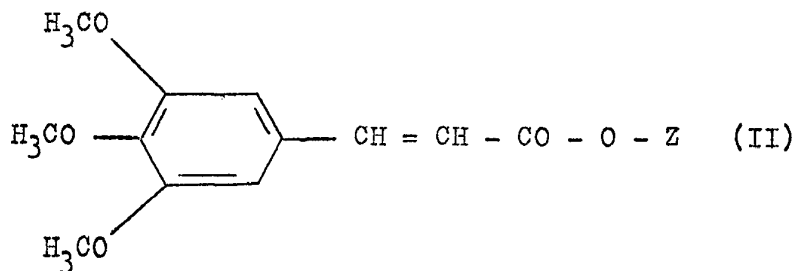
- 15 -



403885

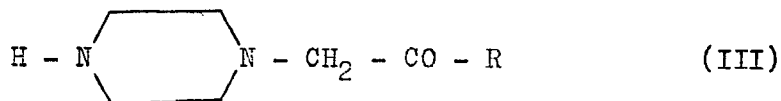


5



10

en la que Z es un grupo trimetoxi-3,4,5-cinamoilo o un grupo de isobutiloxicarbonilo, con una piperazina sustituida de fórmula III:



15

donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

2. - Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando Z representa el grupo trimetoxi-3,4,5-cinamoilo, el anhídrido del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico de fórmula (II) resulta de la condensación de dos moléculas del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico.

3. - Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando Z representa el grupo isobutiloxicarbonilo, el anhídrido del ácido trimetoxi-3,4,5-

5-6-72

- 16 -

403885

15 JUN 1972

-cinámico de la fórmula (II) resulta de la condensación de una molécula del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico con cloroformiato de isobutilo.

5 4.- Un procedimiento de preparación de derivados sustituidos en N' de la N-(trimetoxi-3,4,5)cina-
moil-piperazina.

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

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

15 JUN. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
For Poder.

15

20

25

FMM
9-6-72