



P.- 51.152

E 3352/DA

403886

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE _____

SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

Int. Cl.:

C07D/A61K

sociedad anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri Regnault, Courbevoie (Al-
tos del Sena), Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO
(TRIMETOXI-3,4,5)CINAMICO"

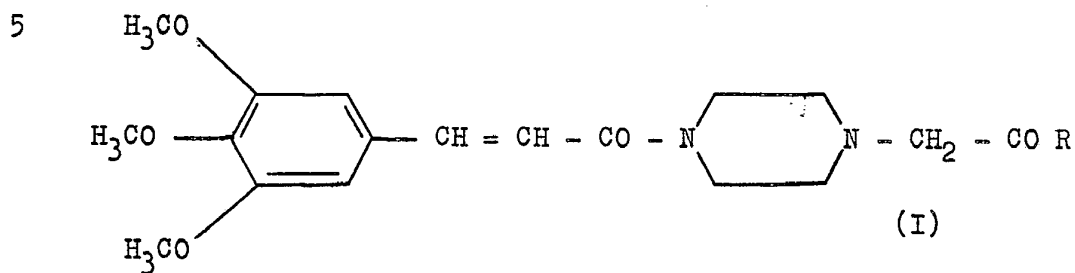
(Clase Internacional C07d)

403886



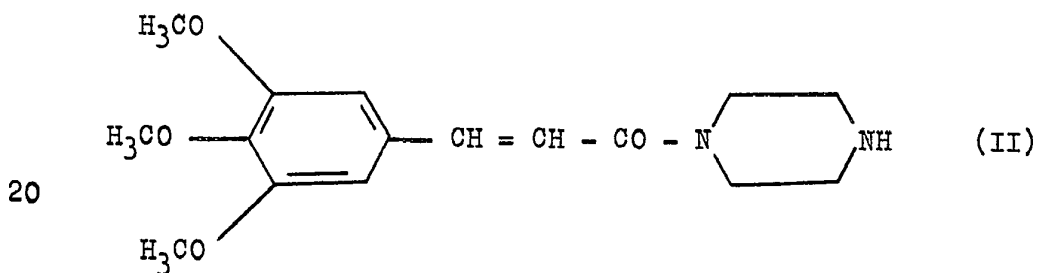
P.- 51.152

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

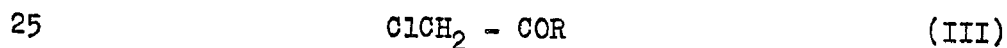


en la cual R designa un radical etoxi, pirrolidino o isopropilamino.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-piperazina, de fórmula II:



con un derivado halogenado de fórmula III:



5-6-72



403886

en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), obteniéndose el compuesto de fórmula (II) a partir del cloruro del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico,

5 - bien sea por reacción con la formilpiperazina para formar la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-formil-4-piperazina, que se hace reaccionar a continuación con ácido clorhídrico acuoso,

10 - o bien, por reacción con la nitrosopiperazina para formar la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-nitroso-4-piperazina, que se hace reaccionar a continuación con urea en un medio de ácido clorhídrico acuoso.

A continuación se dan diversos ejemplos de realización del procedimiento según la invención.

15 EJEMPLO 1: (Trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-etoxicarbonilmetil-4-piperazina (núm. de código 67 53).

Primera etapa: (Trimetoxi-3,4,5)-cinamoil-piperazina (núm. de código: 69 144).

20 Este compuesto se ha preparado por los dos procedimientos siguientes:

a) por intermedio del derivado formilado:

25 A una solución de 512 g (2 moles) de cloruro del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico en 4 l de cloroformo y en presencia de 252 g (3 moles) de bicarbonato sódico, se añaden en 1 hora 228 g (2 moles) de formil-piperazina, y



403886

se mantiene un contacto en frío durante 6 horas. Se filtra seguidamente la solución obtenida, y luego se concentra el filtrado. Después de recristalización en alcohol absoluto, se obtienen 425 g de (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-formil-4-piperazina.

Punto de fusión: 134°C

Rendimiento: 63%

Se lleva a 90°C durante 6 horas una suspensión de 0,32 moles (106 g) de (trimetoxi-3',4',5')cinamoil-1-formil-4-piperazina en 320 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se concentra la solución obtenida. Después de recristalización en alcohol absoluto, se obtienen 70 g de clorhidrato de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina.

Punto de fusión: 192°C.

Rendimiento: 64%.

b) por intermedio del derivado nitrosado:

A una solución de 103 g (0,4 moles) de cloruro del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico en 800 ml de cloroformo y en presencia de 51 g (0,6 moles) de bicarbonato sódico, se añaden en 35 minutos 46 g (0,4 moles) de nitrosopiperazina, y luego se mantienen en contacto en frío durante 6 horas. Se filtra la solución obtenida y se concentra el filtrado. Se obtienen 120 g de (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-nitroso-4-piperazina que se utilizan sin purificación. Se lleva a 80°C durante 6 horas una suspensión

403886



de 33,5 g (0,1 moles) de (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-nitroso-4-piperazina en 330 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%, en presencia de 6 g (0,1 moles) de urea. Se filtra la solución obtenida y se concentra el filtrado. Después de recristalización en alcohol absoluto, se obtienen 17 g de clorhidrato de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina.

Punto de fusión: 192°C

Rendimiento: 50%.

10 Segunda etapa: (Trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-etoxicarbonilmetil-4-piperazina.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 30,6 g (0,1 moles) de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina y 12,2 g (0,1 moles) de cloroacetato de etilo en 200 ml de acetato de etilo en presencia de 16 g (0,15 moles) de carbonato sódico. Después de filtración de las sales minerales, se concentra el acetato de etilo hasta que comienza la precipitación, y se enfría en hielo la solución.

20 Se filtran y se secan los cristales obtenidos.

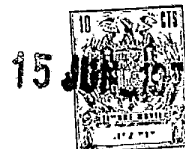
Peso: 30 g

Punto de fusión: 99°C

Rendimiento: 76%.

25

403886



EJEMPLO 2: (Trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-isopropilamino-carbonilmetil-4-piperazina (núm. de código: 68111).

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 30,6 g (0,1 moles) de trimetoxi-3,4,5-cinamoilpiperazina obtenida por uno de los modos operatorios descritos en la primera etapa del ejemplo 1, y de 13,5 g (0,1 moles) de N-isopropil-cloroacetamida, en 200 ml de acetato de etilo en presencia de 16 g (0,15 moles) de carbonato sódico. Después de la filtración de las sales minerales, se concentra el acetato de etilo hasta el comienzo de la precipitación. Se enfría en hielo la solución, se filtra, y se secan los cristales obtenidos.

Peso: 32 g

Punto de fusión: 175°C

15 Rendimiento: 79%

EJEMPLO 3: (Trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-pirrolidincarbonilmetil-4-piperazina (núm. de código 67350).

A una solución caliente de acetato de etilo (200 ml) que contiene 30,6 g (0,1 moles) de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina obtenida por uno de los modos operatorios descritos en la primera etapa del ejemplo 1, y en presencia de 16 g (0,15 moles) de carbonato sódico, se añaden 14,7 g (0,1 moles) de N-pirrolidincloroacetamida, y luego se lleva a reflujo durante 1 hora. Después de la filtración de las sales minerales, se concentra el acetato



403886

de etilo hasta que comienza la precipitación. Se enfría en hielo la solución, se filtra, y se secan los cristales obtenidos.

Peso: 30 g

5 Punto de fusión: 135°C

Rendimiento: 71%.

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

Se han comparado con compuestos notoriamente conocidos por su actividad en el mismo dominio farmacológico, a saber:

15 - el clorhidrato de butil-2-(diethylamino-2'-etoxy)-4'-diiodo-3',5'-benzoyl-3-benzofurano, denominado clorhidrato de amiodarona.

- la 1-(4,4-di(fluorofenil)butyl)-4-(2,6-dimetilanilinocarbonilmetil)-metil-piperazina, denominada lidoflazina.

20 - el 2,2',2'',2'''-(4,8-dipiperidinopirimidino-5,4-dipirimidina-2,6-diildinitrilo)-tetraetanol, denominado dipiridamol.

- el éster etílico del ácido 3-(2-(diethylamino)ethyl)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-yl-oxi-acético, denominado cromomar.

403886



- la N-(3,3-difenilpropil)- α -metilfenetila-
mina, denominada prenilamina.

- la 6,7-dimetoxi-1-veratrilisoquinoleina,
denominada papaverina, y

5 - la 2-etil-3-benzofuranil-4-hidroxi-3,5-di-
yodofenil-cetona, denominada benzyodarona.

1.- Propiedades vasodilatadoras en el nivel
de la circulación coronaria

10 Los compuestos n^o 67350, n^o 68111 y n^o 6753
acrecentan el riego coronario y la oxigenación de la san-
gre venosa coronaria, lo que se traduce en una reducción
de la extracción del oxígeno por el miocardio, tanto por
vía intravenosa como por vía intraduodenal.

a) Vía intravenosa

15 Los resultados obtenidos con estos compues-
tos y con cuatro de los compuestos de referencia anterior-
mente citados se incluyen en la Tabla I siguiente, en la
cual se indica igualmente la dosis letal al 50% por vía in-
travenosa (DL₅₀ i.v.) de dichos compuestos.

20

25

5-6-72



403886

403886

TABLA I

Producto	DL50 i.v. en el ratón	Acción en el nivel		del seno venoso coronario del perro anestesiado	
		Dosis administrada	Dosis letal	Acción sobre el riesgo	Acción sobre la oxigenación
67350	617 mg/kg	25 mg/kg	3/100	+ 60%	+ 120%
68111	475 mg/kg	2,5 mg/kg	0,5/100	+ 125%	+ 110%
6753	300 mg/kg	25 mg/kg	8/100	+ 70%	
Amiodarona	180 mg/kg	10 mg/kg	5/100	+ 40%	+ 55%
Lidoflazina	25 mg/kg	1,5 mg/kg	6/100	+ 55%	+ 100%
Dipiridamol	150 mg/kg	1,5 mg/kg	1/100	+ 110%	+ 100%
Cromomer	30 mg/kg	5 mg/kg	16/100	+ 120%	+ 75%

5

10

15

-9- Biv

20

25

5-6-72

- 9 -

403886

TABLA I

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

20

25

5-6-72



403886

del seno venoso coronario del perro anestesiado			
	Dosis administrada	Acción sobre el	Acción sobre la
	Dosis letal	riego	oxigenación
	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- Bin

403886

15 JUN



b) Vía intraduodenal

Los resultados obtenidos con los compuestos nº 67350 y nº 68111, y con cuatro de los compuestos de referencia anteriormente citados se indican en la Tabla II siguiente.

TABLA II

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

403886



2.- Propiedades vasodilatadoras en el nivel de la circulación periférica

Estas propiedades han sido estudiadas por vía intraarterial en el nivel de la arteria femoral del perro anestesiado.

Los resultados obtenidos con los compuestos nº 67350, nº 68111 y nº 6753 y con tres de los compuestos de referencia anteriormente citados, se incluyen en la Tabla III siguiente:

TABLA III

Producto	DL ₅₀ i.v.	Acción sobre el riego femoral		
		Dosis administrada	Dosis administrada Dosis letal	Efecto
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%
benzyodarona	72 mg/kg	250 µg/kg	0,34/100	+ 40%
dipiridamol	150 mg/kg	125 µg/kg	0,08/100	+ 70%

15



403886

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 riego del seno venoso coronario y sobre la oxigenación que es sensiblemente equivalente a la obtenida como consecuencia de la administración de una dosis igual al 6% de la dosis letal de la lidoflazina; y que el compuesto nº 6753 manifiesta una actividad del orden de la de dicha lidoflazina. Ciertamente es 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 riego del seno venoso y una acción próxima a la del compuesto nº 67350 sobre la oxigenación, pero es sabido que el dipiridamol presenta el inconveniente de producir efectos secundarios molestos, dado que provoca dolores de cabeza, vértigos y perturbaciones gastro-intestinales, mientras que los compuestos nº 67350 y nº 6753 están desprovistos de tales efectos.

En lo que concierne al compuesto nº 68111, de la Tabla I se deduce que ninguno de los compuestos anteriormente conocidos presenta una eficacia tan grande para una fracción tan pequeña (0,5%) de la dosis letal.

Resulta, por consiguiente, que, administrados por vía intravenosa, los compuestos nº 67350 y 68111 son, con gran diferencia, preferibles a los compuestos de

403886



referencia y que ello se debe, en particular, al hecho de su escasa toxicidad.

Haciendo ahora referencia a la Tabla II, se comprueba que, con la única excepción del dipiridamol, nin
5 guo de los compuestos de referencia tiene efecto sobre la circulación coronaria por vía intraduodenal.

La actividad del dipiridamol es aproximada-
mente equivalente a la del compuesto nº 67350, para una mis-
ma dosis de administración, pero al ser la toxicidad del
10 compuesto nº 67350 netamente inferior a la del dipirida-
mol, queda claro que el compuesto preparado según la in-
vención presenta un mayor interés que el compuesto de re-
ferencia.

Por lo que respecta al compuesto 68111, de
15 la Tabla II se deduce que, administrado a una dosis de ad-
ministración incomparablemente más baja, tiene una acti-
vidad sensiblemente igual a la del dipiridamol, el cual,
por lo demás, es mucho más tóxico.

Resulta, por tanto, que la administración de
20 los compuestos nº 67350 y 68111 proporciona resultados que
no pueden alcanzarse con los compuestos anteriormente cono-
cidos, o que, si se pueden alcanzar, van acompañados por
una toxicidad nada despreciable.

Por último, de la Tabla III se deduce que nin
25 guo de los compuestos anteriormente conocidos ejerce en el

403886

15 JUN 1972



nivel de la circulación periférica una actividad equivalente a la de los compuestos nº 67350, nº 68111 y nº 6753 para una dosis de administración correspondiente a una fracción tan baja (0,02% ó 0,04%) de la dosis letal.

5 La administración de los compuestos según la invención es, por consiguiente, también en este caso, preferible a la de los compuestos anteriormente conocidos.

 Estos compuestos se pueden administrar en terapéutica humana a dosis comprendidas entre 100 y 300 mg por día.

15

20

25

403886



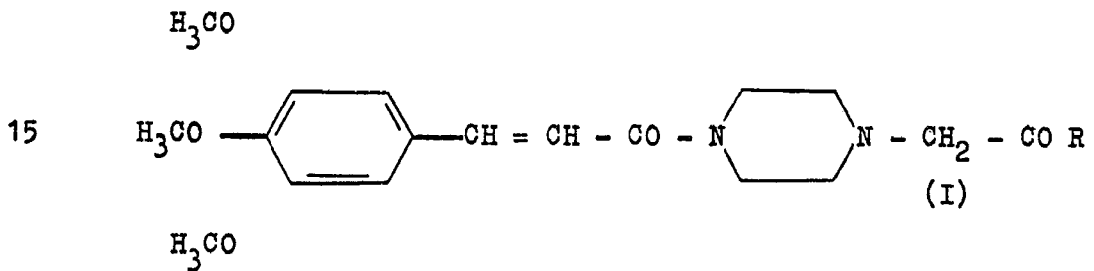
REIVINDICACIONES

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:

10

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



20

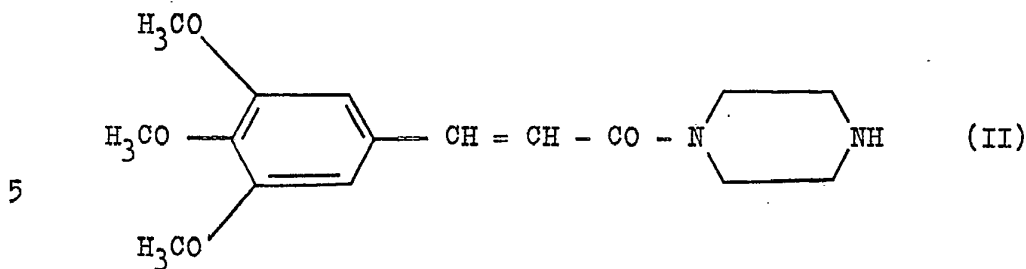
en la cual R designa un radical etoxi, pirrolidino o isopropilamino, que consiste en hacer reaccionar la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-piperazina, de fórmula II:

25

9-6-72



403886



con un derivado halogenado de fórmula III:

10



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

15

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-piperazina de fórmula (II) se obtiene por reacción del ácido clorhídrico acuoso sobre la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-formil-4-piperazina.

20

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-formil-4-piperazina se obtiene como resultado de la condensación de la formilpiperazina con el cloruro del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico.

25

4.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

5-6-72



403886

15 JUN 1972



vindicación 1, caracterizado por el hecho de que la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-piperazina de fórmula (II) se obtiene en medio de ácido clorhídrico acuoso, por reacción de la urea con la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-nitroso-4-piperazina).

5

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la (trimetoxi-3',4',5')-cinamoil-1-nitroso-4-piperazina se obtiene como resultado de la condensación de la nitrosopiperazina con el cloruro del ácido trimetoxi-3,4,5-cinámico.

10

6.- Procedimiento de preparación de amidas del ácido (trimetoxi-3,4,5)cinámico.

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

15

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

20

Madrid, 15 JUN. 1972

P.A.

Alberto de Lizaso
Por Foucault

25

RMM
9-6-72