

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145910 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 2589/72 (51) Int.Cl.³ C 07 D 295/18
(22) Indleveringsdag 25. maj 1972
(24) Løbedag 25. maj 1972
(41) Alm. tilgængelig 26. nov. 1973
(44) Fremlagt 11. apr. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet -

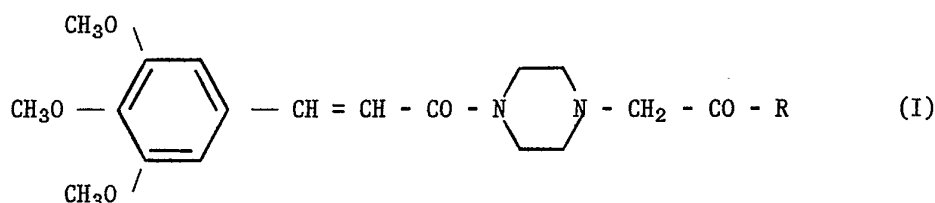
(71) Ansøger DELALANDE S.A., Courbevoie (Hauts-de-Seine), FR.

(72) Opfinder Gerard Huguet, FR: Claude Fauran, FR: Guy Raynaud,
FR: Bernard Pourrias, FR: Michel Turin, FR.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Giersing & Stellingner.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
3,4,5-trimethoxy-kannelsyreforbin-
delser.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af kendte
3, 4, 5-trimethoxy-kannelsyreforbindelser med den almene formel



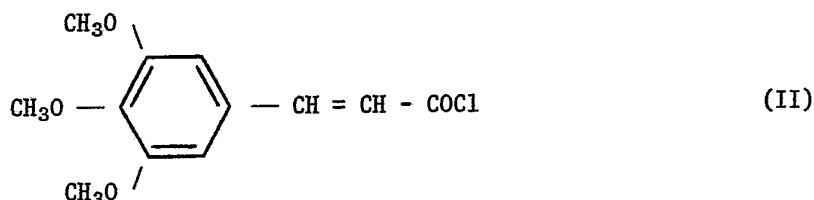
hvor R betegner en ethoxy-, pyrrolidin- eller isopropylaminogruppe ved
kondensation af et derivat af 3, 4, 5-trimethoxy-kannelsyreforbindelser med
substituerede piperaziner med den almene formel



hvor R har samme betydning som ovenfor.

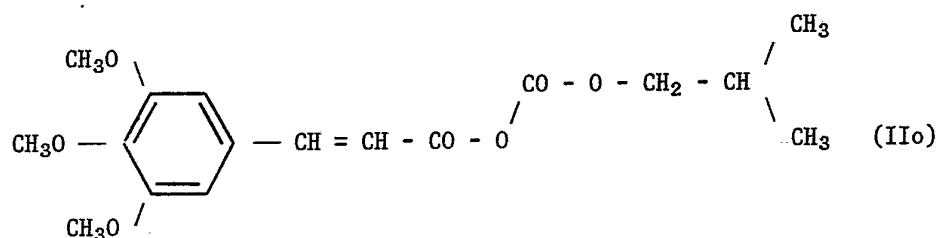
DK 145910 B

Ved den hidtil eneste kendte fremgangsmåde af denne art (GB patentskrift 1 168 108 og DK patentansøgning 1767/69) anvendes som derivat af 3, 4, 5-trimethoxy-kaneltsyre dennes chlorid med formlen



Denne forbindelse med formlen (II) kan imidlertid ikke fås i handelen og må derfor forinden fremstilles ved indvirkning af thionyl-chlorid på 3,4,5-trimethoxy-kaneltsyre, hvilket er den eneste kendte fremstilling for forbindelsen med formlen (II). Thionylchlorid er en yderst giftig og korroderende forbindelse, hvis brug gør det nødvendigt dels at anvende et reaktionsapparat af korrosionsbestandigt og følgelig kostbart materiale, dels at træffe særlige foranstaltninger til undgåelse af forgiftning af personer.

Opfindelsen har derfor til formål at tilvejebringe en fremgangsmåde af den indledningsvis angivne art, ved hvilken disse ulemper undgås. Ifølge opfindelsen opnås dette ved, at man som derivat af 3,4,5-trimethoxy-kaneltsyre anvender det blandede syreanhydrid med formlen



som er fremstillet ved kondensation af 3,4,5-trimethoxy-kaneltsyre med isobutylchloroformiat.

Fremstillingen af det ovennævnte, som mellemprodukt tjenende syreanhydrid med formlen (IIo) udviser ingen af de ulemper, som er forbundet med den eneste kendte fremstilling af det hidtil som mellemprodukt anvendte 3,4,5-trimethoxy-kanelsyrechlorid (formlen II), da der i reaktionen ikke indgår aggressive eller stærkt giftige komponenter.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede kendte forbindelser med formlen (I) udviser især vasodilatoriske egenskaber over for coronarkredsløbet og det perifere kredsløb.

De følgende eksempler illustrerer nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

1-(3',4',5'-trimethoxy)-cinnamoyl-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin (kodenummer 6753).

Til en opløsning af 23,8 g (0,1 mol) 3,4,5-trimethoxy-kanelsyre i 300 ml vandfri acetone og i nærværelse af 10,1 g (0,1 mol) triethylamin tilsætter man ved -10°C i løbet af 15 minutter 13,6 g (0,1 mol) isobutylchloroformiat. Efter en kontakttid ved -10°C på 30 minutter tilsætter man, stadig ved denne temperatur, 100 ml af en acetoneopløsning af 34,5 g (0,2 mol) 1-ethoxycarbonylmethyl-piperazin. Man lader blandingen henstå i 9 timer ved 20°C. Man frafiltrerer det dannede triethylaminochlorhydrat og koncentrerer opløsningen, krystalliserer og frafiltrerer krystallerne. De fremkomne krystaller omkrystalliseres i ethylacetat.

Man opnår ved denne fremgangsmåde med 71 % udbytte 28 g krystaller med smeltepunkt 99°C.

Eksempel 2.

1-(3',4',5'-trimethoxy)-cinnamoyl-4-pyrrolidinocarbonylmethyl-piperazin (kodenummer 67350).

Til en acetoneopløsning af 23,8 g (0,1 mol) 3,4,5-trimethoxy-kanelsyre og i nærværelse af 10,1 g (0,1 mol) triethylamin tilsætter man ved -10°C i løbet af 15 minutter 13,6 g (0,1 mol) isobutylchloroformiat. Efter en kontakttid på 30 minutter ved -10°C tilsætter man 39,4 g (0,2 mol) 1-pyrrolidinocarbonylmethyl-piperazin opløst i 100 ml acetone.

Efter en kontakttid på 8 timer ved 20°C frafiltrerer man det dannede triethylaminchlorhydrat, og man afdamper acetonen. Man optager resten i 200 ml vand og ekstraherer med ethylacetat. Efter tørring inddamper man til begyndende krystallisation og afkøler. Man frafiltrerer de fremkomne krystaller.

Man opnår således med 55 % udbytte 23 g krystaller med smeltepunkt 135°C.

Eksempel 3.

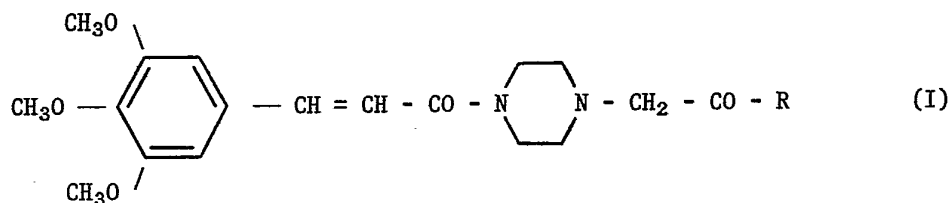
1-(3',4',5'-trimethoxy)-cinnamoyl-4-isopropylaminocarbonylmethyl-piperazin (kodenummer 68111).

Denne forbindelse fremstilles af det blandede anhydrid af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyre og isobutylchloroformiat ved den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde, idet der i stedet for 1-pyrrolidinocarbonylmethyl-piperazin tilsættes 0,2 mol 1-isopropylaminocarbonylmethyl-piperazin.

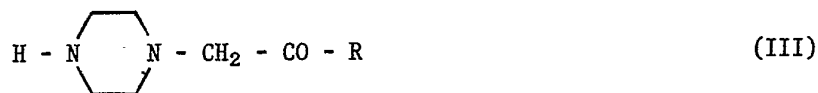
Man opnår således med 61 % udbytte 25 g krystaller med smeltepunkt 175°C.

P A T E N T K R A V

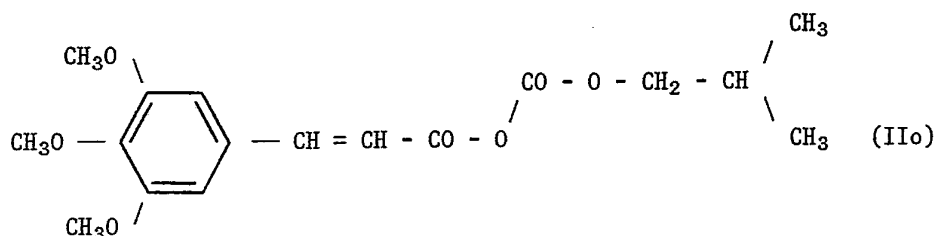
Fremgangsmåde til fremstilling af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyre-forbindelser med den almene formel



hvor R betegner en ethoxy-, pyrrolidin- eller isopropylaminogruppe, ved kondensation af et derivat af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyre med substituerede piperaziner med den almene formel



hvor R har samme betydning som ovenfor, k e n d e t e g n e t ved, at man som derivat af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyre anvender det blandede syreanhydrid med formlen



som er fremstillet ved kondensation af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyre med isobutylchloroformiat.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1767/69 (patent nr. 123824)
GB patent nr. 1168108
Houben-Weyl, bind VIII, side 655-656, 1952.