

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

69 772

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,6

Zgłoszono: 02.04.1969 (P. 132 723)

Pierwszeństwo: 03.04.1968 Wielka
Brytania

MKP C07d 51/70

Zgłoszenie ogłoszono: 31.10.1972

Opis patentowy opublikowano: 04.06.1974

Urząd Patentowy
PRL

Współtwórcy wynalazku: Claude Fauran, Guy Raynaud, Bernard Pour-
rias, Michel Turin

Uprawniony z patentu: Delalande S.A., Courbevoie (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/3, 4, 5-trójetoksy- cynamoilo/-piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/3,4,5-trójetoksy-cynamoilo/-piperazyny.

Związki te, posiadające interesujące właściwości terapeutyczne, odpowiadają wzorowi 1, w którym R oznacza grupę 2,3-dwuhydroksypopylową, lub grupę 2-fenilo-2-hydroksypopylową, grupę cynamylową lub grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{-CO-NHR}_1$ w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—2 atomów węgla, pierścień fenylowy, ewentualnie podstawiony grupą metoksy- lub rodnikiem trójetfluorometylowym lub atomem chloru, lub benzyhydrylicm lub R_1 oznacza grupę o wzorze 2, w której R_2 i R_3 mają to samo znaczenie co R_1 lub grupę o wzorze 3, w którym atom azotu jest częścią składową rodnika heterocyklicznego, takiego jak rodnik pirolidynowy, heksametylenoiminowy lub morfolinowy, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze 1, w którym R jest grupą o wzorze $-\text{CH}_2\text{-CO-NHR}_1$, lub o wzorze 2 lub 3.

Sposób według wynalazku polega na reakcji halogenku trójetoksy-3,4,5-cynamoilu o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru z piperazyną o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w środowisku rozpuszczalnika organicznego i stosując odpowiedni czynnik alkaliczny zdolny do przyłączania tworzącego się w trakcie reakcji chlorowodoru. Żądaną pochodną wyodrębnia

2

się zwykłymi metodami, a więc przez odparowanie rozpuszczalnika i rekrytalizację.

Stosując sposób według wynalazku najlepsze wyniki uzyskuje się przez stosowanie chlorku trójetoksy-3,4,5-cynamoilu i prowadzenie reakcji w benzenie lub acetonie, w temperaturze wrzenia środowiska reakcyjnego. Czynniki alkalicznymi są: obojętny węglan sodowy i kwaśny węglan sodowy.

Gdy rodnik R we wzorze 1 jest łańcuchem aminowym, wówczas związki otrzymane sposobem według wynalazku mają charakter zasadowy i mogą tworzyć sole przez dodanie kwasu mineralnego lub organicznego. Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. N-/3,4,5-trójetoksy-cynamoilo/-N-/pirolidyno-karbonylo-metylo/-piperazyna i jej maleinian.

20 g N-/pirolidyno-karbonylo-metylo/-piperazyny rozpuszcza się w 350 ml bezwodnego benzenu i dodaje się 12 g kwaśnego węglanu sodowego. Następnie do tej mieszaniny wprowadza się stopniowo chlorek 3,4,5-trójetoksy-cynamoilu, przy czym temperatura mieszaniny wzrasta do 40°C. Całość utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez jedną godzinę. Po ochłodzeniu dodaje się wodny roztwór węglanu sodowego i kontynuuje się mieszanie w ciągu kilku minut. Po zdekantowaniu i zateżeniu warstwy benzenowej otrzymuje

się surowy produkt, który następnie rekrytalizuje się z mieszaniny ketonu metylo-etylowego i heptanu.

Wydajność — 65%.

Analiza elementarna:

	C	H	N
Obliczono %	63,29	7,48	10,07
Znaleziono %	63,18	7,51	10,04

Acetonowy roztwór tej zasady poddany działaniu równoważnej ilości kwasu maleinowego, daje maleinian, który rekrytalizowuje się z alkoholu absolutnego.

Temperatura topnienia 135°C.

Analiza elementarna:

	C	H	N
Obliczono %	58,52	6,61	7,88
Znaleziono %	58,43	6,72	7,90

Przykład II. H-/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-N-/2,3-dwuhydroksy-propylo/-piperazyna i jej chlorowodorek.

Do roztworu benzenowego zawierającego 16 g N-/2,3-dwuhydroksy-propylo/-piperazyny dodaje się 25,5 g chlorku 3,4,5-trójmetoksy-cynamoilu, w obecności kwaśnego węgla sodowego. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu przez 3 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się wodny roztwór węgla sodowego (200 ml 5%) i kontynuuje się mieszanie w ciągu 15 minut. Po zdekantowaniu i zateżeniu warstwy benzenowej otrzymuje się lepka pozostałość, którą krystalizuje się z ketonu metylowo-etylowego.

Temperatura topnienia: 145°C

Wydajność: 60%.

Analiza elementarna:

	C	H	N
Obliczono %	59,98	7,42	7,36
Znaleziono %	60,00	7,29	7,20

Metanolowy roztwór tej zasady poddany działaniu suchego chlorowodoru daje chlorowodorek, który można rekrytalizować z alkoholu absolutnego.

Temperatura topnienia: 200°C.

Analiza elementarna:

	C	H	Cl	N
Obliczono %	54,74	7,01	8,51	6,72
Znaleziono %	54,65	6,91	8,74	6,63

Przykład III. Maleinian N-/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-N'-/cynamilo/piperazyny.

Stosując metodę podaną w przykładach I i II, otrzymuje się pochodną z wydajnością 73%.

Temperatura topnienia: 170°C.

Analiza elementarna:

	C	H	N
Obliczono %	64,67	6,36	5,20
Znaleziono %	64,77	6,28	5,03

Przykład IV. Chlorowodorek N-/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-N-/fenylo-2-hydroksy-2'-propylo/-piperazyny.

Do mieszaniny 25 g chlorku 3,4,5-trójmetoksy-cynamoilu w 200 ml acetonu wprowadza się 12,5 g kwaśnego węgla sodowego. Następnie dodaje się kroplami w trakcie mieszania roztwór N-/2-fenylo-2-hydroksy-1-propylo/-piperazyny w acetonie. Mieszanie to prowadzi się przez dalsze dwie godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie aceton oddestylowuje się, zaś pozostałość wyodrębnia się za pomocą mieszaniny woda-octan etylu. Wartość pH utrzymuje się na poziomie 9—10 przez dodawanie węgla sodowego. Po zdekantowaniu warstwy organicznej, przepuszcza się przez nią gazowy chlorowódor, uzyskując monohydrat chlorowodoru, który krystalizuje się z mieszaniny woda-aceton.

Temperatura topnienia: 140°C

Wydajność 45%

Analiza elementarna:

	C	H	Cl	N
Obliczono %	60,66	7,13	7,16	5,66
Znaleziono %	60,45	7,15	7,34	5,83

Związki wyszczególnione w niżej podanych tablicach zostały otrzymane zgodnie z wyżej podanymi przykładami.

Tablica 1

Związki o wzorze 6

Część 1-sza

Numer	R ₁	Postać	Wzór sumaryczny	Ciężar cząst.	Temp. topn. (°C.)
8 141	-CH ₃	zasada maleinian	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₅ C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₉	377,43 493,50	154 164
8 164	-C ₂ H ₅	zasada chlorowodorek	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ C ₂₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₅	391,46 427,92	174 200
8 119	-C ₃ H ₇	zasada maleinian	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₉	405,48 521,54	160 114
8 111	-izo-C ₃ H ₇	zasada maleinian	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₉	405,48 521,55	175 152
8 110	wzór 7	zasada chlorowodorek	C ₂₄ H ₂₉ H ₃ O ₅ C ₂₄ H ₃₀ ClN ₃ O ₅	439,50 475,96	180 200
8 112	wzór 8	zasada chlorowodorek	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₆ C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₆	169,52 505,99	178 190
8 126	wzór 9	zasada chlorowodorek	C ₂₅ H ₂₈ F ₃ H ₃ O ₅ C ₂₅ H ₂₉ ClF ₃ N ₃ O ₅	507,50 543,96	174 194
8 144	wzór 10	zasada maleinian	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ C ₂₈ H ₃₂ ClN ₃ O ₉	473,95 590,02	174 178
8 147	wzór 11	zasada chlorowodorek	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₅ C ₃₁ H ₃₆ ClN ₃ O ₅	529,61 566,08	214 230

Część 2 - ga

Numer	Postać	Analiza elementarna				
			C	H	Cl	N
68 141	zasada	obliczono	60,46	7,21		11,13
		znaleziono	60,58	7,42		11,08
	maleinian	obliczono	55,97	6,33		8,52
		znaleziono	56,16	6,29		8,53
68 164	zasada	obliczono	61,36	7,47		10,74
		znaleziono	61,43	7,49		10,94
	chlorowodorek	obliczono	56,13	7,07	8,29	9,82
		znaleziono	56,23	7,07	8,39	9,61
68 119	zasada	obliczono	62,20	7,71		10,36
		znaleziono	62,40	7,71		10,37
	maleinian	obliczono	57,57	6,76		8,06
		znaleziono	57,37	6,76		8,03
68 111	zasada	obliczono	62,20	7,71		10,36
		znaleziono	62,40	7,66		10,31
	maleinian	obliczono	57,57	6,76		8,06
		znaleziono	57,71	6,85		8,09
68 110	zasada	obliczono	65,58	6,65		9,56
		znaleziono	65,73	6,88		9,36
	chlorowodorek	obliczono	60,56	6,35	7,45	8,83
		znaleziono	60,56	6,26	7,35	8,62
68 112	zasada	obliczono	63,95	6,66		8,95
		znaleziono	64,12	6,68		9,02
	chlorowodorek	obliczono	59,34	6,37	7,01	8,31
		znaleziono	59,48	6,51	7,24	8,17
68 126	zasada	obliczono	59,16	5,56		8,28
		znaleziono	59,25	5,72		8,44
	chlorowodorek	obliczono	55,20	5,37	10,48	7,73
		znaleziono	55,02	5,42	10,61	7,53
68 144	zasada	obliczono	60,82	5,96	7,48	8,87
		znaleziono	60,76	5,99	7,52	8,66
	maleinian	obliczono	56,99	5,47	6,01	7,12
		znaleziono	56,83	5,27	6,20	6,92
68 147	zasada	obliczono	70,30	6,66		7,93
		znaleziono	70,50	6,63		8,13
	chlorowodorek	obliczono	65,77	6,41	6,26	7,42
		znaleziono	65,80	6,48	6,43	7,24

Tablica 2
Związki o wzorze 12
Część 1 - sza

Numer związku	$R_2 = R_3$	Postać	Wzór sumaryczny	Masa cząst.	Temp. topn. (°C.)
68 127	$-\text{CH}_3$	zasada	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	391,46	148
		maleinian	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9$	507,53	168
68 118	$-\text{C}_2\text{H}_5$	zasada	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$	419,51	104
		maleinian	$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_9$	535,58	140
68 120	$-\text{C}_3\text{H}_7$	zasada	$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$	447,56	94
		maleinian	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$	563,63	156
68 171	$-\text{i-C}_3\text{H}_7$	zasada	$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$	447,56	145
		maleinian	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$	563,63	138
68 136	wzór 7	zasada	$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$	515,59	174
		chlorowodorek	$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5$	552,05	198

Część 2 - ga

Numer związku	Postać	Analiza elementarna				
			C	H	Cl	N
68 127	zasada	obliczono znaleziono	61,36 61,49	7,47 7,64		10,74 10,79
	maleinian	obliczono znaleziono	56,79 56,65	6,55 6,53		8,28 8,23
68 118	zasada	obliczono znaleziono	62,98 62,78	7,93 7,73		10,82 10,16
	maleinian	obliczono znaleziono	58,50 58,38	6,96 6,85		7,85 7,65
68 120	zasada	obliczono znaleziono	64,40 64,19	8,33 8,30		9,39 9,48
	maleinian	obliczono znaleziono	59,66 59,82	7,33 7,53		7,46 7,58
68 171	zasada	obliczono znaleziono	64,40 64,61	8,33 8,41		9,39 9,55
	maleinian	obliczono znaleziono	59,66 59,48	7,33 7,45		7,46 7,30
68 136	zasada	obliczono znaleziono	69,88 70,08	6,45 6,36		8,15 8,11
	chlorowodorek	obliczono znaleziono	65,27 65,25	6,21 6,40	6,42 6,41	7,61 7,41

Tablica 3
Związki o wzorze 13
Część 1 - sza

Numer związku	—N	Postać	Wzór sumaryczny	Masa cząsteczkowa	Temp. topn.
68 124	wzór 14	zasada	$C_{24}H_{35}N_3O_5$	445,54	115
		maleinian	$C_{28}H_{39}N_3O_9$	561,62	163
68 125	wzór 15	zasada	$C_{22}H_{31}N_3O_6$	433,49	144
		maleinian	$C_{26}H_{35}N_3O_{10}$	549,56	186

Część 2 - ga

Numer związku	Postać	Analiza elementarna			
			C	H	N
68 124	zasada	obliczono znaleziono	64,69 64,54	7,92 7,91	9,43 9,34
	maleinian	obliczono znaleziono	59,88 59,71	7,00 7,14	7,48 7,38
68 125	zasada	obliczono znaleziono	60,95 60,89	7,21 7,21	9,69 9,56
	maleinian	obliczono znaleziono	56,82 57,02	6,42 6,51	7,65 7,62

Nowe pochodne N-/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-piperazyny przebadano na zwierzętach doświadczalnych i wykazały właściwości koronarodylatacyjne (rozszerzające naczynia wieńcowe), hipotensyjne, kardiotropowe, wazodylatacyjne (rozszerzające naczynia) i diuretyczne.

Właściwości koronarodylatacyjne. Przebadano u psa obieg wieńcowy na poziomie zatok żyłek wień-

cowych. Nowe pochodne piperazyny podawane doużylnie powodowały zwiększenie wydolności zatok żyłek wieńcowych i zmniejszenie zapotrzebowania tlenu przez mięsień sercowy, co ma dodatni wpływ na metabolizm sercowy.

Tablica 4 podaje przykładowo wyniki uzyskane na pewnej liczbie związków cytowanych poprzednio.

Tablica 4

Związek (numer)	Dawka mg/kg	Zwiększenie wydalności wieńcowej %	Zmniejszenie zapotrzebowania tlenu przez mięsień sercowy %
67 296 chlorowodorek	25	100	50
67 350 maleinian	25	100	50
68 125 maleinian	25	70	30
68 124 maleinian	10	50	40
68 111 maleinian	6,5	60 (w okresie większym niż 2 godziny)	40 (w okresie większym niż 2 godziny)
68 127 maleinian	25	50 (w ciągu 60 min.)	30 (w ciągu 60 min.)
68 118 maleinian	12,5	100	25
68 141 maleinian	25	50 (w okresie większym niż 2 godziny)	30 (w okresie większym niż 2 godziny)

Własności hipotensyjne. Działanie to było obserwowane: — u uspijonych psów i kotów, którym związki piperazynowe podawano drogą dożylną lub dodwunastnicową, — u nieuspijonych szczurów, którym związki piperazynowe podawano doustnie. Wyniki uzyskane na podstawie pewnej liczby związków odpowiadających wzorowi 1, podawanych drogą dożylną uspijonym kotom zostały zestawione w tablicy 5.

Tablica 5

Numer związku	Stosowana dawka mg/kg	Spadek tętniczego ciśnienia (%)	Czas trwania hipotensji (minuty)
68 111	12	50	30 — 60
68 127	10	25	30 — 60
68 118	12,5	25	30 — 60
68 141	5	50	30 — 60

Ponadto związek nr 68 111 podawany nieuspijonym szczurom w ilości 50 mg/kg drogą doustną powodował spadek ciśnienia systolicznego (skurczowego) o 20 %.

Działanie na serce.

Prócz działania powodującego zmniejszenie pracy i rytmu sercowego, o czym wspomniano poprzed-

nio, nowe pochodne piperazyny wywierają wpływ anty-arytmiczny. Wpływ ten został zbadany na uszkach świnki morskiej przez wywołanie anty-arytmii prądem elektrycznym o rosnącej częstotliwości.

Działanie powodujące rozszerzenie naczyń.

Nowe pochodne piperazyny wykazują właściwości powodujące rozszerzenie naczyń w obwodowym układzie krążenia. Zostało to uwidocznione zwiększeniem się wydolności tętnicy udowej u psa, za pomocą rotametu ulokowanego na drodze tętnicy. Dawka, która powodowała zwiększenie wydolności o 50% — wynosiła około 125 g/kg przy wstrzykiwaniu dotętniczym.

Aktywność diuretyczna.

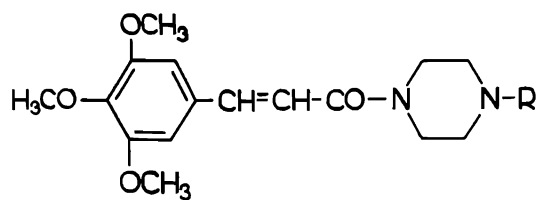
Nowe pochodne piperazyny zwiększały w znaczny sposób zarówno wydolność moczową jak i usuwanie jonów Cl i Na⁺ u nieuspijonych szczurów.

Toksyczność.

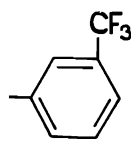
Nowe pochodne piperazyny są związkami słabo toksycznymi. DL 50 dla myszy podane w sposób dożylny wynosi 150 — 800 mg/kg, a doustnie 1 — 5 g/kg. Badania, o których wspomniano powyżej wykazały, iż nowe N/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-piperazyny są interesującymi lekami z racji swego zadowalającego wpływu na układ krążenia. Będą one podawane ludziom w ilościach 100 — 750 mg/dzień nie w połączeniu z odpowiednim, obojętnym dodatkiem, wybranym spośród stosowanych w farmacji.

Zastrzeżenie patentowe

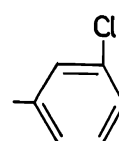
Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/3,4,5-trójmetoksy-cynamoilo/-piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2,3-dwuhydroksy-propylową, lub grupę 2-fenilo-2-hydroksy-propylową, grupę cynamylową lub grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NHR}_1$, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—3 atomów węgla, pierścień fenylowy ewentualnie podstawiony grupą metoksy- lub rodnikiem trójfluorometylowym, lub atomem chloru, lub benzhydrylem lub R₁ oznacza grupę o wzorze 2, w której R₂ i R₃ mają to samo znaczenie co R₁, lub grupę o wzorze 3, w którym atom azotu jest częścią składową rodnika heterocyklicznego, takiego jak rodnik piroolidynowy, heksametylenoiminowy lub morfolinowy, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze 1, w którym R jest grupą o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NHR}_1$ lub o wzorze 2 lub 3, **znamienny tym**, że halogenek 3,4,5-trójmetoksy-cynamoilu o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru, wprowadza się w reakcję z piperazyną o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w obecności czynnika alkalicznego zdolnego do przyłączania wydzielającego się w trakcie reakcji chlorowodoru i otrzymany związek o wzorze 1, w przypadku gdy R oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NHR}_1$, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami z dowolnym kwasem mineralnym lub organicznym w odpowiednią sól.



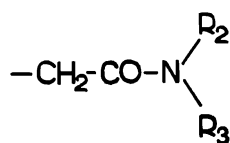
WZÓR 1



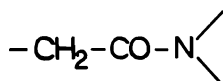
WZÓR 9



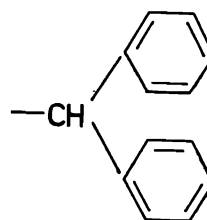
WZÓR 10



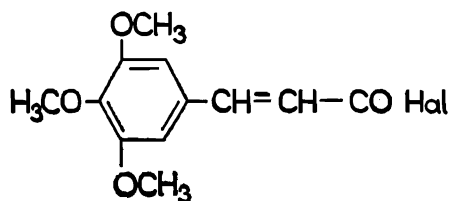
WZÓR 2



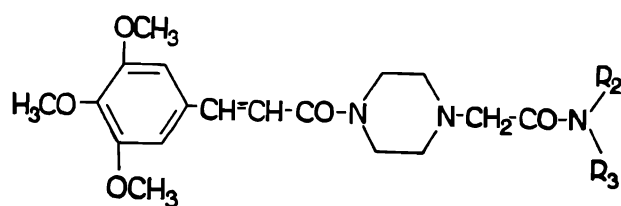
WZÓR 3



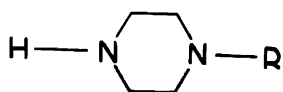
WZÓR 11



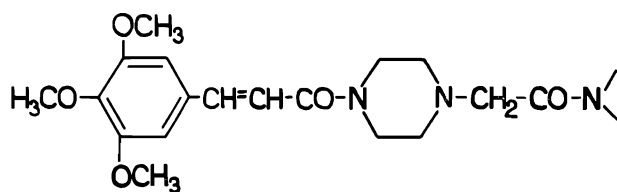
WZÓR 4



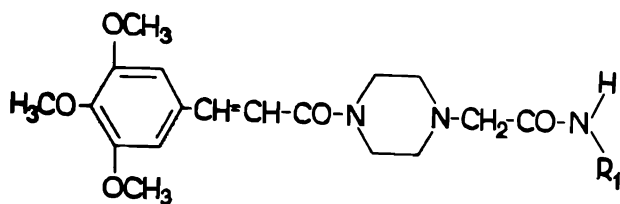
WZÓR 12



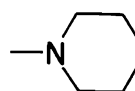
WZÓR 5



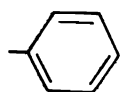
WZÓR 13



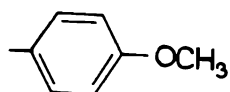
WZÓR 6



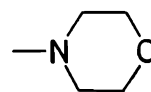
WZÓR 14



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 15