

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145911 B

- (21) Ansøgning nr. 2590/72 (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 -

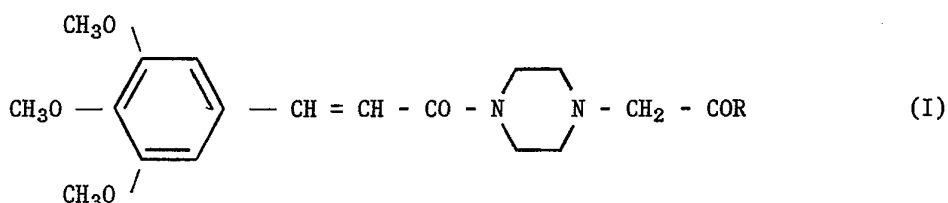
(71) Ansøger DELALANDE S.A., Courbevoie (Hauts-de-Seine), FR.

(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
substituerede 3,4,5-trimethoxy-
cinnamoylforbindelser.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af kendte
substituerede 3, 4, 5-trimethoxy-cinnamoyl-piperaziner med formlen



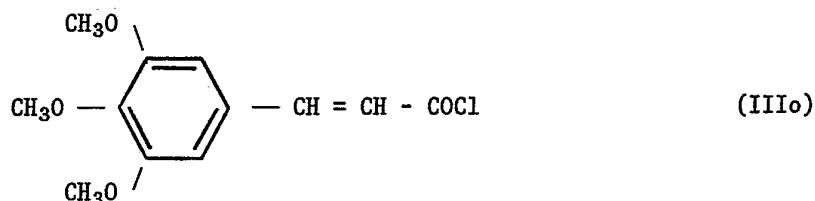
hvor R betegner en ethoxy-, pyrrolidino- eller isopropylaminogruppe.

Ved den hidtil eneste kendte fremgangsmåde til fremstilling af disse
forbindelser (DK-patentansøgning 1767/69 og GB-patentskrift 1 168 108) bringes
substituerede piperaziner med formlen

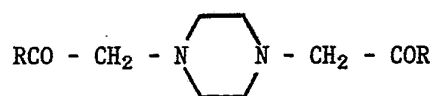


DK 145911 B

hvor R har samme betydning som ovenfor,
til at reagere med 3,4,5-trimethoxy-kannelsyrechlorid med formlen



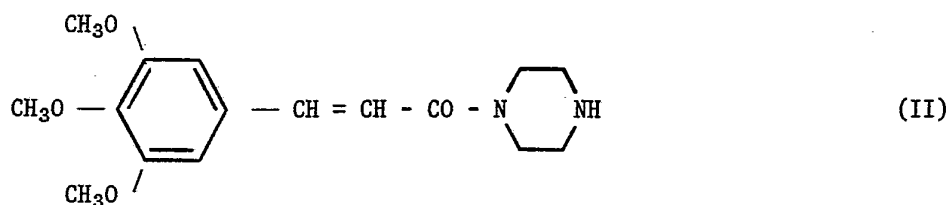
Udgangsforbindelserne med formlen (IIo) fås imidlertid ikke i handelen, og det er derfor nødvendigt at fremstille hver af dem ved reaktion af piperazin med forbindelser med formlen $\text{Cl} - \text{CH}_2 - \text{COR}$, hvor R har samme betydning som ovenfor, hvilket er den hidtil eneste kendte fremgangsmåde til fremstilling forbindelserne med formlen (IIo). Denne reaktion er imidlertid vanskelig og lidet rentabel, idet der samtidig som biprodukt dannes disubstituerede piperaziner med formlen



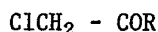
hvis fraskillelse er vanskelig og nødvendiggør brugen af komplicerede rensemetoder, som fordyrer produktionen væsentligt.

Opfindelsen har derfor til formål at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (I), hvor der som udgangsprodukt anvendes en forbindelse, hvis fremstilling ikke frembyder de tekniske og økonomiske ulemper, som opstår ved fremstillingen af det kendte udgangsprodukt med formlen (IIo), og som derfor er økonomisk mere fordelagtig end den kendte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen (I).

Ifølge opfindelsen opnås dette ved, at den hidtil ukendte forbindelse 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-piperazin med formlen



bringes til at reagere med et halogenderivat med formlen



(III)

hvor R har samme betydning som i formel (I).

Forbindelsen med formelen (II) kan let fremstilles ved behandling af 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-formyl-piperazin med hydrogenchlorid i vandigt miljø eller ved behandling af 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-nitroso-piperazin med urinstof i vandigt hydrogenchlorid. De nævnte piperaziner kan fremstilles simpelthen ved behandling af 3,4,5-trimethoxy-kannelsyrechlorid med henholdsvis formylpiperazin eller nitrosopiperazin, som begge fås i ren tilstand i handelen og ikke giver anledning til dannelse af uønskede biprodukter, som må fjernes efter reaktionen.

De efterfølgende eksempler illustrerer nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

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

1.trin: (3,4,5-trimethoxy)-cinnamoyl-piperazin (kodenummer 69144).

Denne forbindelse er blevet fremstillet ved de følgende to fremgangsmåder:

a) ved hjælp af formylderivat:

Til en opløsning af 512 g (2 mol) 3,4,5-trimethoxy-kannelsyrechlorid i 4l chloroform og i nærværelse af 252 g (3 mol) natriumhydrogencarbonat tilsætter man i løbet af 1 time 228 g (2 mol) formylpiperazin, og man opretholder en kontakt i kulde i 6 timer. Man filtrerer derpå den opnåede opløsning og koncentrerer derefter filtratet. Efter rekrystallisation i absolut alkohol får man 425 g 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-formyl-piperazin.

Smeltepunkt: 134°C

Udbytte: 63%

Man fører ved 90°C i løbet af 6 timer en suspension af 0,32 mol (106 g) 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-formyl-piperazin ind i 320 ml 10% vandigt HCl. Man koncentrerer den opnåede opløsning. Efter rekrystallisation i absolut alkohol får man 70 g 3,4,5 - trimethoxy-cinnamoyl-piperazin-chlorhydrat.

Smeltepunkt: 192°C

Udbytte: 64%.

b) ved hjælp af nitrosoderivatet:

Til en opløsning af 103 g (0,4 mol) 3,4,5-trimethoxy-kannelsyrechlorid i 800 ml chloroform og i nærværelse af 51 g (0,6 mol) natriumhydrogencarbonat tilsætter man i løbet af 35 min. 46 g (0,4 mol) nitrosopiperazin, derpå opretholder man en kontakt i kulde i løbet af 6 timer. Man filtrerer den opnåede opløsning og koncentrerer filtratet. Der fås 120 g 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-nitroso-piperazin, som man anvender rå. Man fører ved 80°C i løbet af 6 timer en suspension af 33,5 g (0,1 mol) 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-nitroso-piperazin ind i 330 ml 10% vandig HCl i nærværelse af 6 g (0,1 mol) urinstof. Man filtrerer den opnåede opløsning og koncentrerer filtratet. Efter rekrySTALLISATION i absolut alkohol får man 17 g 3,4,5 - trimethoxy-cinnamoyl-piperazin-chlorhydrat.

Smeltepunkt: 192°C

Udbytte: 50%

2. trin: 1- (3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin.

Man opvarmer under tilbagesvaling i løbet af 1 time en blanding af 30,6 g (0,1 mol) 3,4,5 - trimethoxy-cinnamoyl-piperazin og 12,2 g (0,1 mol) ethylchloracetat i 200 ml ethylacetat i nærværelse af 16 g (0,15 mol) natriumcarbonat. Efter filtrering af de mineralske salte koncentrerer man ethylacetatopløsningen til begyndende fældning og afkøler opløsningen.

Man filtrerer og tørrer de opnåede krystaller.

Vægt: 30 g

Smeltepunkt: 99°C

Udbytte: 76%

Eksempel 2 1-(3',4',5'-trimethoxy)-cinnamoyl-4-isopropylamino-carbonylmethyl-piperazin (kodenummer 68111).

Man opvarmer under tilbagesvaling i løbet af 1 time en blanding af 30,6 g (0,1 mol) 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-4-piperazin opnået ved en af arbejdsmåderne, som er beskrevet under første trin i eksempel 1, og 13,5 g (0,1 mol) N-isopropyl-chloracetamid i 200 ml ethylacetat i nærværelse af 16 g (0,15 mol) natriumcarbonat. Efter filtrering af de mineralske salte koncentrerer man ethylacetatopløsningen til begyndende fældning. Man afkøler opløsningen, filtrerer og tørrer de opnåede krystaller.

Vægt: 32 g
Smeltepunkt: 175°C
Udbytte: 79%

Eksempel 3.

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

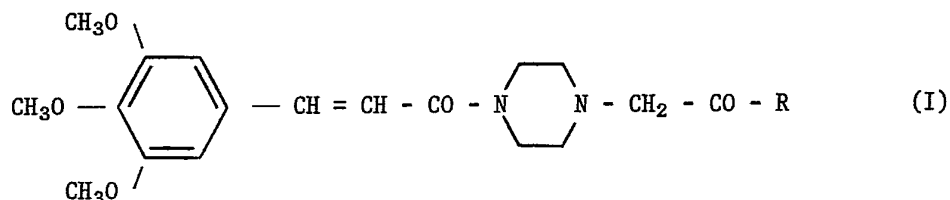
Til en varm opløsning af ethylacetat (200 ml) indeholdende 30,6 g (0,1 mol) 3,4,5 - trimethoxy-cinnamoyl-piperazin opnået ved en af arbejdsmåderne, som er beskrevet under første trin i eksempel 1 og i nærværelse af 16 g (0,15 mol) natriumcarbonat tilsætter man 14,7 g (0,1 mol) N-pyrrolidino-chloracetamid, og derpå fortsættes med tilbagesvaling i 1 time. Efter filtrering af de mineralske salte koncentrerer man ethylacetatopløsningen til begyndende fældning. Man afkøler opløsningen, filtrerer og tørrer de opnåede krystaller.

Vægt: 30 g
Smeltepunkt: 135°C
Udbytte: 71%

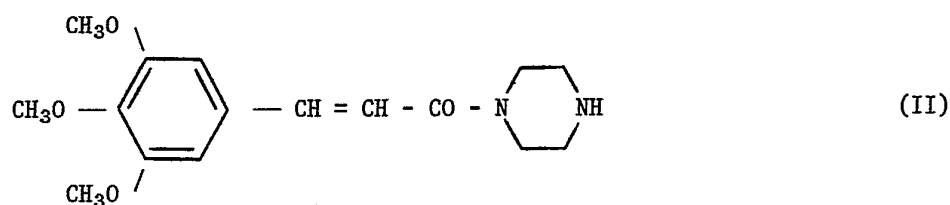
Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser først og fremmest vasodilatatoriske egenskaber over for det coronare kredsløb og det perifære kredsløb.

P A T E N T K R A V

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



hvor R betegner en ethoxy-, pyrrolidin- eller isopropylaminogruppe, k e n - d e t e g n e t ved, at 1-(3',4',5' - trimethoxy)-cinnamoyl-piperazin med formlen



bringes til at reagere med et halogenderivat med formlen



hvor R har samme betydning som i formel (I).

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1767/69 (patent nr. 123824)
GB patent nr. 1168108.