



378

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

402578

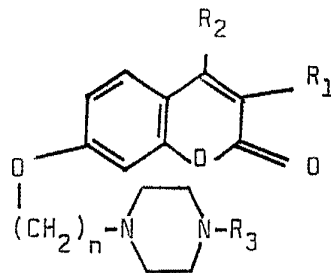
MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
 dad alemana, domiciliada en Mannheim-
 Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
 PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4- ω -
 -(CUMARIN-7-IL-OXI)-ALCOHIL γ -PIPERAZINA".

Int. Cl.²: CO7D/A61K

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento pa-
 ra la preparación de derivados de 4- ω -(cumarin-7-il-oxi)-al-
 cohil γ -piperazina de la fórmula general I

5



(I),

10

en la cual R₁ significa hidrógeno o un grupo alcoholo infe-
 rior, R₂ significa un grupo alcoholo inferior, R₃ significa
 un grupo fenilo o bencilo eventualmente sustituido, pudiendo



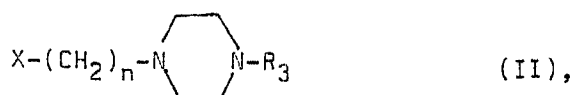
402578

los sustituyentes ser átomos de halógeno o grupos alcohilo o al
coxi inferiores, y
representa n un número de 1 a 3,
así como sus sales farmacológicamente compatibles, para su uti-
lización para la preparación de medicamentos con efecto antiede-
matoso.

Los nuevos compuestos tienen un efecto antiedematoso
y disminuyen una permeabilidad capilar que ha resultado acrecen-
tada. Pueden reprimir la puesta en libertad o la acción de his-
tamina y serotonina y por consiguiente también actúan de modo
antiinflamatorio y antialérgico.

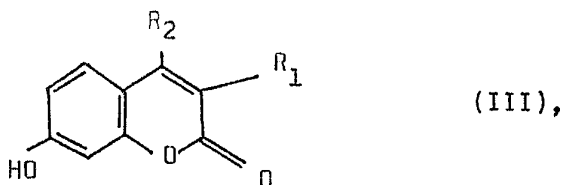
El procedimiento para la preparación de compuestos
de la fórmula general I está caracterizado porque, de manera
de por sí conocida,

a) se condensan compuestos de la fórmula general II

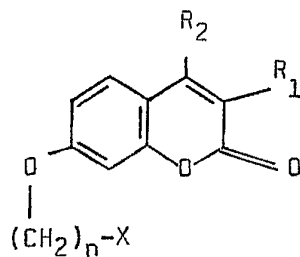


en la que n y R₃ tienen los significados arriba indicados y X
representa un radical reactivo, con compuestos de la fórmula
general III

20

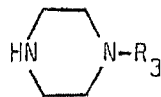


en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados; o
b) se condensan compuestos de la fórmula general IV



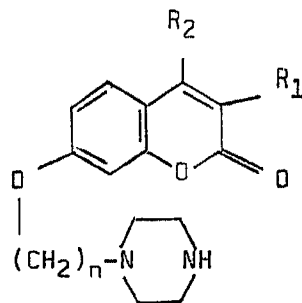
(IV),

5
 ; en la que R_1 , R_2 , n y X tienen los significados arriba indica-
 dos, con compuestos de la fórmula general V



(V),

10 en la que R_3 tiene los significados arriba indicados; o
 c) en el caso en que R_3 es un radical bencilo eventualmente sus-
 tituído, se condensan compuestos de la fórmula general VI

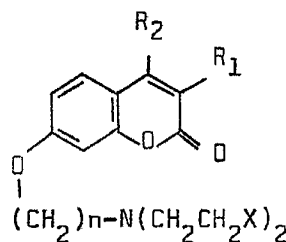


(VI),

15 en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indicados,
 con compuestos de la fórmula $X-R_3$, en la que R_3 y X tienen los
 significados arriba indicados; o

d) se llevan a condensación compuestos de la fórmula general VII

20



(VII),

402578



en la que R_1 , R_2 , n y X tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general VIII



5 en la que R_3 tiene los significados arriba indicados, después de lo cual se transforman los productos obtenidos, en caso deseado, en sus sales fisiológicamente compatibles.

En calidad de radical reactivo X entra en consideración especialmente un halógeno.

10 Con el fin de recoger el ácido HX que se libera, se trabaja preferiblemente en presencia de agentes fijadores de ácidos por ejemplo carbonatos o hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo; también se puede emplear uno de los componentes de reacción en la forma de sal.

15 La condensación se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, tal como por ejemplo acetona o metiletilcetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, un alcohol o un hidrocarburo aromático (tal como benceno o tolueno).

20 Para la preparación de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente compatibles, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, o ácido alcohilsulfónico, las sustancias se pueden hacer reaccionar con los correspondientes ácidos.

25 Para la preparación de medicamentos, las sustancias I pueden ser mezcladas de manera de por sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticamente apropiadas, sustancias aromáticas, saporíferas o colorantes, y pueden ser configuradas por

402578



ejemplo en forma de tabletas o grageas, o pueden ser suspendidas o disueltas en agua o en un aceite tal como por ejemplo aceite de oliva, con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

5 En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento:

EJEMPLO 1

1-bencil-4-(3-(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

Se calienta una mezcla de 28,5 g (0,15 moles) de 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina, 22,8 g (0,165 moles) de carbonato de potasio en forma de polvo y 750 ml de metiletilcetona absoluta bajo agitación, durante 2 horas, a la temperatura de reflujo, luego se enfría un poco, se agrega 1 g de yoduro de potasio y en el espacio de 30 minutos se añade después gota a gota una solución de 41,6 g (0,165 moles) de 1-(3-cloropropil)-4-bencil-piperazina en 300 ml de metiletilcetona absoluta y a continuación se mantiene bajo agitación durante 15 horas a la temperatura de reflujo. Luego se filtra con succión, se concentra el filtrado por evaporación en vacío y se recoge el residuo en cloroformo (o en otro disolvente no miscible con agua). La torta de filtración es disuelta en agua y la fase acuosa es extraída con cloroformo (o con otro disolvente no miscible con agua). Entonces, las fases orgánicas son reunidas. Se las extrae varias veces con lejía de sosa 1 N, se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio se evapora el disolvente en vacío. El producto bruto remanente (aproximadamente 62,5 g) es recristalizado en isopropanol.

402578



Rendimiento 46,8 g (77% de la teoría), p. de f. 154-155°C.

El clorhidrato preparado de manera usual funde a 266-268°C, después de recristalización en etanol al 90%.

De manera análoga, se obtienen:

5 1-(2-clorobencil-4- $\bar{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-clorobencil)-piperazina y 7-hidroxi-4-metil-cumarina.

10 Rendimiento 43% de la teoría, p. de f. 98-100°C (en acetato de etilo).

Diclorhidrato: p. de f.: 252-254°C (en metanol).

1-fenil-4- $\bar{3}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-fenil-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

15 Rendimiento: 65% de la teoría, p. de f. 144-146°C (en isopropanol).

Clorhidrato: p. de f. 226-228°C (en etanol acuoso).

1-(2-clorobencil)-4- $\bar{3}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

20 A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-clorobencil)-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

Rendimiento 65% de la teoría, p. de f.: 89-90°C (en isopropanol).

Diclorhidrato: p. de f. 251-252°C (en metanol acuoso).

25 1-(4-clorobencil)-4- $\bar{3}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(4-clorobencil)-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

402578



Rendimiento 86% de la teoría, p. de f. 112-114°C. (en isopropanol).

Diclorhidrato: p. de f. 266-268°C (en etanol acuoso).

1-(2-metilbencil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

5 A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-metilbencil)-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

Rendimiento 94% de la teoría, p. de f. 109-110°C (en isopropanol).

Diclorhidrato: p. de f. 242-243°C (en etanol acuoso).

EJEMPLO 2

10 1-fenil-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

En 150 ml de isopropanol se suspenden 4,0 g (0,1 moles) de hidróxido de sodio en forma de polvo, se añaden 17,6 g (0,1 moles) de 7-hidroxi-4-metil-cumarina y se calienta a 40°C bajo agitación durante 30 minutos. Después de esto se agrega 1 g de yoduro de potasio, y en el transcurso de 30 minutos se añade g_g ta a gota una solución de 23,9 g (0,1 moles) de 1-(3-cloropropil)-4-fenil-piperazina en 50 ml de isopropanol.

Se mantiene a reflujo durante 12 horas, se filtra con succión en estado todavía caliente, se concentra el filtrado am
20 pliamente por evaporación en vacío, se disuelve en cloroformo y la fase en cloroformo se extrae varias veces con lejía de so
se 1 N y a continuación se lava a neutralidad con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se concentra por evaporación.
Se calienta el residuo en el vacío de la bomba de aceite a 80°C,
25 luego se disuelve en acetato de etilo y se precipita por adición de éter que contiene cloroformo.

402578 F9



Rendimiento de clorhidrato: 26% de la teoría, p. de f. 253°C
(en etanol acuoso).

EJEMPLO 3

1-(2-metilfenil)-4- β -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

5

Una mezcla de 17,6 g (0,1 moles) de 7-hidroxi-4-metil-cumarina, 16 g de carbonato de potasio en forma de polvo y 500 ml de acetona es agitada a la temperatura de reflujo durante 2 horas, y luego es enfriada. Se añade 1 g de yoduro de potasio, se añade gota a gota lentamente una solución de 0,1 moles de 1-(3-cloropropil)-4-(2-metilfenil)-piperazina en 100 ml de acetona y luego se calienta durante 12 horas bajo agitación a la temperatura de reflujo. El tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1.

10

15

Rendimiento 40% de la teoría; p. de f. 113-115°C (en isopropanol).

Clorhidrato: p. de f.: 241-243°C (en isopropanol).

De manera análoga, se obtienen:

1-(2-clorofenil)-4- β -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

20

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-clorofenil)-piperazina y 7-hidroxi-4-metil-cumarina.

Rendimiento 25% de la teoría, p. de f. 133-135°C (en acetato de etilo).

25

Clorhidrato: p. de f. 248-249°C (en etanol).

1-(4-clorofenil)-4- β -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

402578



10.15

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(4-clorofenil)-piperazina y 7-hidroxi-4-metil-cumarina.

Rendimiento 29% de la teoría, p. de f. 164-165°C. (en acetato de etilo).

5 Clorhidrato: p. de f. 197-199°C (en etanol).

1-(2-metoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y 7-hidroxi-4-metil-cumarina.

10 Rendimiento 43% de la teoría, p. de f. 123-125°C (en isopropanol).

Dichlorhidrato: p. de f. 220-222°C (en etanol).

1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

15 A partir de 1-(3-cloropropil)-4-bencil-piperazina y 7-hidroxi-4-metil-cumarina.

Rendimiento 66% de la teoría, p. de f. 118-120°C (en benceno/ciclohexano).

1-(2-metoxibencil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-piperazina.

20 A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-metoxibencil)-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

Rendimiento 45% de la teoría, p. de f. 116-117°C (en isopropanol).

Diclorhidrato: p. de f. 245°C (en etanol acuoso).

25 1-(2-clorobencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetil-cumarin-7-il-oxi)-etil 7-piperazina.

1-(2-cloroetil)-4-(2-clorobencil)-piperazina y 7-hidroxi-3,4-dimetil-cumarina.

Rendimiento 38% de la teoría, p. de f. 105-107°C (en isopropanol).

402578



Diclorhidrato: p. de f. 277-280°C (en etanol acuoso).

1-(2-metoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-etil 7-pipera-
zina.

A partir de 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxibencil)-piperazina y 7-
5 hidroxí-4-metil-cumarina.

Rendimiento 55% de la teoría, diclorhidrato: punto de fusión:
251-253°C (en metanol).

1-(2-metoxibencil)-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-pipera-
zina.

10 A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(2-metoxibencil)-piperazina y 7-
hidroxí-4-metil-cumarina.

Rendimiento 69% de la teoría; diclorhidrato: punto de fusión:
245-247°C (en metanol + éter).

1-(4-metoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-pipe-
15 razina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina y 7-
hidroxí-4-metil-cumarina; punto de fusión del clorhidrato: 224-
226°C.; rendimiento: 57% de la teoría; punto de fusión: 154-156°C
(en acetato de etilo).

20 1-(3-metoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(4-metil-cumarin-7-il-oxi)-propil 7-pipe-
razina.

A partir de 1-(3-cloropropil)-4-(3-metoxifenil)-piperazina y 7-
hidroxí-4-metil-cumarina.

25 Rendimiento; 54% de la teoría; punto de fusión: 115-116°C (en ace-
tato de etilo + ligroína). Punto de fusión del clorhidrato: 192-
194°C.

402578

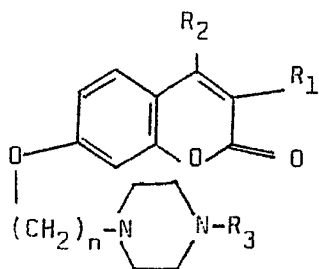


NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 4-[ω-(cumarin-7-il-oxi)-alcohol]-piperazina de la fórmula general I

5 ;

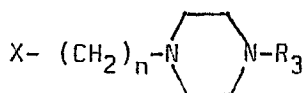


(I),

10

en la que R₁ significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R₂ significa un grupo alcoholo inferior, R₃ significa un grupo fenilo o bencilo eventualmente sustituido, pudiendo los sustituyentes ser un átomo de halógeno o grupos alcoholo o alcoxi inferiores, y n representa un número de 1 a 3, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a) se condensan compuestos de la fórmula general II

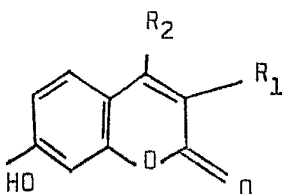
15



(II),

en la que n y R₃ tienen los significados arriba indicados y X representa un radical reactivo, con compuestos de la fórmula general III

20



(III),

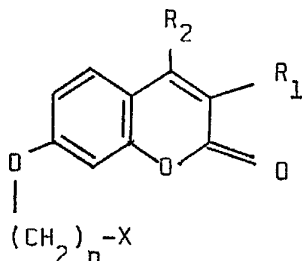
402578



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados; o

b) se condensan compuestos de la fórmula general IV

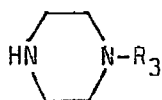
5



(IV)

en la que R_1 , R_2 , n y X tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general V

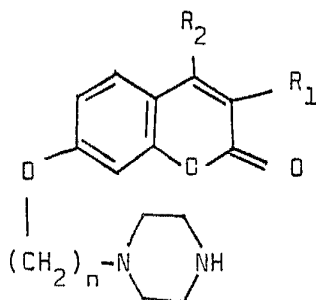
10



(V)

en la que R_3 tiene los significados arriba indicados; o c) en el caso en que R_3 es un radical bencilo eventualmente sustituido, se condensan compuestos de la fórmula general VI

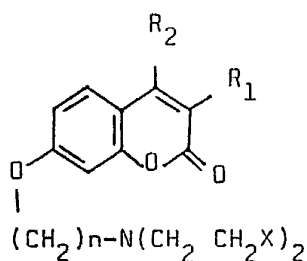
15



(VI)

en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula $X-R_3$, en la que R_3 y X tienen los significados arriba indicados; o d) se llevan a condensación compuestos de la fórmula general VII

20



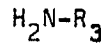
(VII)

25



402578

en la que R_1 , R_2 , n y X tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general VIII



(VIII)

5 en la que R_3 tiene los significados arriba indicados, después de lo cual los productos obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4- \bar{w} -(CUMARIN-7-IL-OXI)-ALCOHIL-7-PIPERAZINA".

10 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 MAY. 1972

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
P. P.