

416929



F.C. 23-6-75

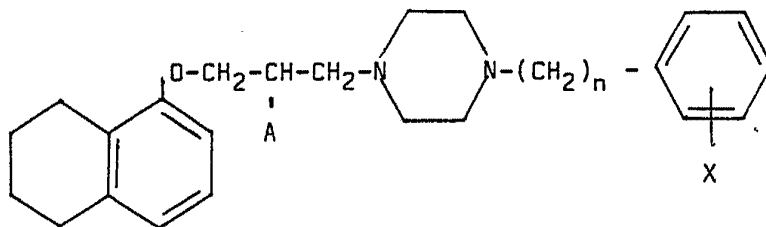
Int. Cl.: C07D//A61K

416929

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 1-  
β-(5,6,7,8-TETRAHIDRONAFT-1-IL-OXI)-  
PROPILO-PIPERAZINA".

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento  
para la preparación de derivados de 1-β-(5,6,7,8-tetrahi-  
dronaft-1-il-oxi)-propilo-piperazina de la fórmula gene-  
ral I





416929

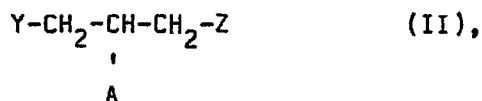
5 en que A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alcoholitio, trifluorometilo, hidroxixi, nitro, amino, acilamino o alcoholisulfonilamino y n significa los números 0, 1 ó 2; así como sus sales farmacológicamente compatibles, para su utilización para la preparación de medicamentos con efecto de disminución de la presión sanguínea.

10 Los nuevos compuestos poseen pronunciadas propiedades de disminución de la presión sanguínea y, por consiguiente, propiedades antihipertensivas. Además de ello, inhiben en ratas las reacciones anafilactoides provocadas por el dextran.

15 Los grupos alcoholo, alcoxi, alcoholitio, acilamino y alcoholisulfonilamino pueden contener 1 a 3 átomos de carbono.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque

20 a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

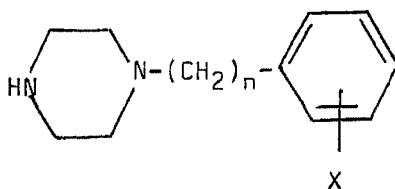


en la que A tiene los significados arriba citados e Y y Z representan grupos reactivos, que pueden ser iguales o diferentes,



# 416929

con 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol y piperazinas de la fórmula general III

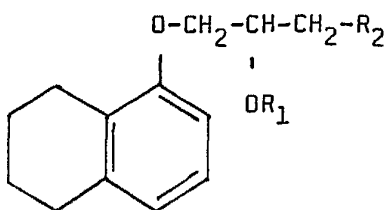


5

(III),

eventualmente con protección intermedia del grupo A; o

b) en el caso en que A significa un grupo hidroxilo, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula IV



10

(IV),

en que  $R_1$  represente un átomo de hidrógeno y  $R_2$  represente un átomo de halógeno, pudiendo los radicales  $R_1$  y  $R_2$  significar en conjunto también una línea de valencia, con una piperazina de la fórmula general III, transformando los radicales X en caso deseado a continuación unos en otros y transformando los compuestos así obtenidos eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

15

En el modo de procedimiento a), en caso deseado, se pueden hacer reaccionar simultáneamente todos los 3 componentes. Convenientemente, no obstante, la reacción se lleva a ca

20



416929

bo en 2 etapas, condensando en primer término 5,6,7,8-tetra  
hidro-1-naftol con el compuesto II y luego el producto de con  
densación obtenido con el compuesto III; o se puede en primer  
término llevar a condensación los compuestos II y III, y lue  
5 go hacer reaccionar el producto obtenido con 5,6,7,8-tetrahi  
dro-1-naftol.

Estas reacciones de condensación se llevan a cabo  
en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo una  
amina terciaria (tal como trietilamina), un carbonato o bicar  
10 bonato de metal alcalino, o se emplea la sal sódica o potási  
ca del tetrahydro-1-naftol, que se ha obtenido de manera usual.  
Como disolventes entran en consideración cetonas inferiores  
(por ejemplo metil-etil-cetona) o alcoholes inferiores (por  
ejemplo isopropanol) o tetrahydrofurano. En el caso en que A  
15 signifique un grupo hidroxilo, es conveniente bloquear éste  
de modo intermedio mediante un grupo protector fácilmente se  
parable, por ejemplo grupos acilo o un grupo bencilo, trife  
nilmetilo o tetrahydropiranilo-(2). Estos grupos protectores  
pueden ser eliminados a continuación de nuevo mediante hidró  
20 lisis ácida o alcalina o por vía hidrogenolítica.

Los grupos reactivos Y y Z en las sustancias de la  
fórmula II son especialmente radicales de ácidos, por ejemplo  
de ácidos halohídricos o de ácidos sulfónicos.

La reacción de acuerdo con el modo de procedimien  
25 to b) se puede realizar mezclando cantidades equimolares de  
los componentes de reaccionar y dejando reposar a la tempera  
tura ambiente; por corto calentamiento, eventualmente en un



416929

recipiente de presión, puede ser acelerada la reacción, y en caso deseado puede añadirse también un disolvente (por ejemplo alcoholes inferiores).

5 En caso deseado, los radicales X, a continuación de la condensación de acuerdo con los modos de procedimiento a) o b), pueden también ser transformados unos en otros (por ejemplo, por reducción de un grupo nitro para formar el grupo amino, acilación de un grupo amino, etc.).

10 Para la preparación de sales se hacen reaccionar los compuestos de acuerdo con el invento con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente compatibles, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, o un ácido alcohilsulfónico.

15 Para la preparación de medicamentos, las sustancias I se mezclan de manera de por sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticas, sustancias aromáticas, saporíferas y colorantes apropiadas, y son moldeadas por ejemplo en forma de tabletas o gregreas, o son suspendidas o disueltas, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en  
20 aceite, por ejemplo en aceite de olive.

En los siguientes Ejemplos se explica con más detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

25 4-(4-clorofenil)-1- $\beta$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-piperazina.

A una mezcla hirviendo de 51,8 g (0,35 moles) de

416929



1977

5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, 350 ml de metiletilcetona absoluta y 212,0 g (1,05 moles) de 1,3-dibromopropano se añaden bajo agitación, en el transcurso de 3 horas, 53,2 g (0,385 moles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado. A continuación se mantiene durante 6 horas más a la temperatura de reflujo, luego se filtra con succión, y la torta de filtración se lava con acetona. Los productos filtrados orgánicos reunidos son concentrados por evaporación en vacío, el residuo de concentración por evaporación es recogido en clorofomoy la solución en cloroformo es extraída varias veces con lejía de sosa diluida, luego es lavada con agua a neutralidad y secada. Se evapora el cloroformo y se destila el residuo, que es un aceite poco viscoso, en el vacío de bomba de aceite. Entre 125 y 135°C/0,05 Torr se obtienen 33,1 g de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi)-3-bromo-propano. Rendimiento: 35% de la teoría, correspondiente a 77,5% calculado con respecto al tetrahidro-1-naftol que ha reaccionado;

$n_D^{20} = 1,5626.$

Una mezcla de 8,9 g (33 milimoles) de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-naft-1-il-oxi)-3-bromo-propano, 6,5 g (33 milimoles) de 1-(4-clorofenil)-piperazina, 4,20 g (50 milimoles) de bicarbonato de sodio y 35 ml de alcohol absoluto es calentada a la temperatura de reflujo durante 18 horas, y luego es concentrada por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es mezclado con agitación con lejía de sosa 1 N, el producto no disuelto es filtrado con succión, lavado con agua, secado y recristalizado en alcohol



416929

5 con adición de carbón. Se obtienen 7,1 g (56% de la teoría) de 4-(4-clorofenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -piperazina incolora de p. de f. 97°C. El diclorhidrato, preparado a partir de ésta de manera usual, funde a 200-203°C con descomposición.

EJEMPLO 2

4-(2-clorofenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -piperazina.

10 Una mezcla de 10,7 g (40 milimoles) de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-3-bromo-propano (para su preparación véase Ejemplo 1), 7,9 g (40 milimoles) de 2-clorofenilpiperazina, 8,1 g (80 milimoles) de trietilamina absoluta y 40 ml de tetrahidrofurano absoluto es mantenida a la temperatura de reflujo bajo agitación durante 24 horas. Luego se filtra  
15 con succión en frío, se lava el precipitado con tetrahidrofurano y los productos filtrados reunidos se concentran por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es recogido en cloroformo, lavado dos veces con lejía de sosa 0,5 N y dos veces con solución de sal común, y luego  
20 es secado sobre sulfato de sodio. Después de concentrar por evaporación en vacío se obtiene un aceite que no cristaliza, el cual es disuelto en isopropanol moderadamente caliente. Después de filtrar se precipitan, por medio de adición de dioxano que contiene cloruro de hidrógeno, 13,4 g de clorhidrato  
25 de 4-(2-clorofenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -piperazina (80% de la teoría), p. de f. 228-230°C.



416929

De manera análoga se obtienen:

4-(2-metilmercapto-fenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidro naft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-piperazina a partir de 1-(5,6,7, 8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-3-bromo-propano y 1-(2-metilmer-  
5 captofenil)-piperazina. Rendimiento: 64% de la teoría, p. de f. del clorhidrato: 224-225°C (con descomposición).

4-(3-trifluorometilfenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidro- naft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-piperazina a partir de 1-(5,6,7, 8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-3-bromo-propano y 1-(3-trifluoro-  
10 metilfenil)-piperazina. Rendimiento: 84% de la teoría; p. de f. del diclorhidrato: 182-183°C.

EJEMPLO 3

4-(2-metilfenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-  
15 1-il 7-piperazina.

A una solución de 35,3 g (0,2 moles) de 1-(2-metil  
fenil)-piperazina en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se  
añaden 40,4 g (0,4 moles) de trietilamina y 31,5 g (0,2 mo-  
les) de 1-cloro-3-bromo-propano y se calienta durante 14 ho-  
20 ras a la temperatura de reflujo. Después del enfriamiento se  
mezcla el contenido del matraz con 10 ml de éter absoluto,  
se filtra el producto cristalizado separado, y el producto  
filtrado se concentra por evaporación en vacío. Quedan 46,2  
g de una sustancia oleosa, que consiste en 4-(2-metilfenil)-  
25 1-(3-cloropropil)-piperazina bruta; el clorhidrato se descom-  
pone entre 185 y 210°C.

Una mezcla de 8,15 g (55 milimoles) de 5,6,7,8-tetra



416929

hidro-1-naftol, 7,60 g (55 milimoles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado y 100 ml de metil-etil-cetone absoluta se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfría algo, se añaden 0,2 g de yoduro de potasio y luego se  
5 añade gota a gota una solución de 12,64 g (50 milimoles) de 4-(2-metilfenil)-1-(3-cloropropil)-piperazina en 50 ml de metil-etil-cetona absoluta y se calienta durante 16 horas más a la temperatura de reflujo. Después se filtra con succión, y la torta de filtración se lava con acetona. Los productos  
10 filtrados orgánicos reunidos son concentrados por evaporación en vacío, el residuo oleoso de concentración es recogido en cloroformo, la solución en cloroformo es extraída varias veces con lejía de sosa diluida y luego es lavada con agua des- tilada. Después de secar y concentrar por evaporación en va-  
15 cío se obtiene un producto oleoso, que es disuelto en éter y tratado con cloruro de hidrógeno anhidro. El clorhidrato de 4-(2-metilfenil)-1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop- 1-il  $\sqrt{7}$ -piperazina que precipita es filtrado con succión, la-  
20 vado con algo de éter y finalmente recristalizado en etanol, al que se había añadido algo de ácido clorhídrico concentra- do. Rendimiento: 72% de la teoría, p. de f.: 243-244°C.

De manera análoga se obtienen:

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-propil  $\sqrt{7}$ -4-  
25 fenil-piperazina a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol y 1-(3-cloro-propil)-4-fenil-piperazina. Rendimiento: 72% de la teoría; p. de f. del diclorhidrato: 210-211°C (con descompo- sición).

416929



1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-propil 7-4-  
(2-metoxifenil)-piperazina a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-1-  
naftol y 1-(3-cloropropil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina.

5 Rendimiento: 48% de la teoría; p. de f. del diclor  
hidrato: 202-203°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-  
4-(2-metoxifenil)-piperazina.

10 Una mezcla de 11,24 g (55 milimoles) de 1-(5,6,7,  
8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 9,62 g (50 mi-  
limoles) de 1-(2-metoxifenil)-piperazina es agitada durante  
5 horas en un baño de aceite con una temperatura del baño de  
120°C. A continuación el contenido del matraz se disuelve en  
caliente en 350 ml de isopropanol, se enfría y se filtran con  
15 succión los cristales precipitados. Una nueva recristaliza-  
ción en isopropanol proporciona 12,8 g (64% de la teoría) de  
1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-  
4-(2-metoxifenil)-piperazina pura de p. de f. 123-124°C. El  
diclorhidrato funde a 212-213°C (con descomposición).

20 El epóxido utilizado como producto de partida se  
obtiene de la siguiente manera:

A una mezcla, calentada a 72°C, de 37,1 g (0,25 mo-  
les) de 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol y 46,2 g (0,5 moles) de  
epiclorhidrina se añade gota a gota una solución de 10,0 g  
25 (0,25 moles) de hidróxido de sodio en 34 ml de agua, mante-  
niéndose la temperatura entre 72 y 75°C mediante eventual en



416929

friamiento. A continuación, se mantiene durante 2,5 horas más a 75°C. Después de enfriar y añadir 50 ml de agua se extrae varias veces con cloroformo, se lava la fase en cloroformo con agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se libera en vacío del cloroformo. El residuo oleoso es luego destilado. Entre 124 y 128°C/0,3 Torr se obtienen 40,4 g (79% de la teoría) de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano.

De manera análoga se obtienen:

10 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-fenil-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-fenil-piperazina.

Rendimiento: 68% de la teoría; p. de f. del diclorhidrato: 213-214°C (con descomposición).

15 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(2-metil-fenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(2-metil-fenil)-piperazina.

Rendimiento: 73% de la teoría, p. de f. del diclorhidrato: 202-204°C.

20 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(2-clorofenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(2-clorofenil)-piperazina.

25 Rendimiento: 87% de la teoría, p. de f. 90-91°C (en isopropanol); p. de f. del clorhidrato: 132-133°C.

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-



416929

prop-1-il 7-4-(3-metoxifenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(3-metoxifenil)-piperazina.

5 Rendimiento: 76% de la teoría, p. de f. del diclorhidrato: 208°C (con descomposición).

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(4-metoxifenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(4-metoxifenil)-piperazina.

10 Rendimiento: 72% de la teoría, p. de f. 83-84°C (en isopropanol). p. de f. del diclorhidrato: 230-231°C (con descomposición).

EJEMPLO 5

15 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(2-metil-mercaptopfenil)-piperazina.

Se deja reposar en estado cerrado durante 24 horas una mezcla de 10,2 g (50 milimoles) de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 10,4 g (50 milimoles) de 1-(2-metilmercaptopfenil)-piperazina, y luego se lleva a cristalización mediante adición de ligroína. Se filtra con succión y se obtienen 19,8 g (96%) de 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(2-metilmercaptopfenil)-piperazina, que es recristalizada en 300 ml de una mezcla de ligroína y acetato de etilo (4:6, partes en volumen). Rendimiento: 15,6 g (76% de la teoría), p. de f.: 120-121°C.

20

25

416929



De manera análoga, se obtienen:

5 1- $\bar{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(3-trifluorometilfenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina.

Rendimiento: 74% de la teoría, p. de f. 104-105°C (en ligroína/acetato de etilo = 8:2, en volumen).

10 1- $\bar{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-(4-clorofenil)-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-(4-clorofenil)-piperazina.

Rendimiento: 67% de la teoría, p. de f. 94°C. (en acetato de etilo/ligroína = 2:8, en volumen).

15 1- $\bar{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-4-bencil-piperazina a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano y 1-bencilpiperazina.

Rendimiento: 64% de la teoría, p. de f. del clorhidrato: 236-237°C.

EJEMPLO 6

20 1- $\bar{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il)-4-(2-nitrofenil)-piperazina.

25 Una mezcla de 75,0 g (0,29 moles) de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-3-bromo-propano (para su preparación véase el Ejemplo 1), 60,0 g (0,29 moles) de 1-(orto-nitrofenil)-piperazina, 59 g (0,58 moles) de trietilamina anhidra y 250 ml de tetrahidrofurano absoluto se agite durante 28 ho-



416929

ras a la temperatura de reflujo, se enfría y se filtra con succión el bromhidrato de trietilamina que ha precipitado. El producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío, quedando como residuo un aceite viscoso, de color rojo oscuro. Para la purificación, el producto bruto es disuelto en dioxano, por introducción de cloruro de hidrógeno es transformado en el clorhidrato, y éste es recristalizado en etanol. De este modo se obtiene el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -4-(2-nitrofenil)-piperazina con un rendimiento de 73% de la teoría; p. de f. 214-215°C.

EJEMPLO 7

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -4-(2-amino fenil)-piperazina.

Se disuelven 22,7 g (57,5 milimoles) de 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -4-(2-nitrofenil)-piperazina (obtenida poniendo en libertad la base a partir del clorhidrato, obtenido según el Ejemplo 6, por medio de lejía de sosa muy concentrada) en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añaden aproximadamente 20 g de níquel Raney y luego se hidrogena a la presión normal en un dispositivo sacudidor, hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Después de separarse del catalizador se libera en vacío del tetrahidrofurano, y el residuo oleoso se transforma en el clorhidrato por medio de tratamiento con cloruro de hidrógeno. De este modo se obtiene el diclorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il  $\sqrt{7}$ -4-(2-amino-fenil)-



416929

piperazine con un rendimiento de 20,4 g (89% de la teoría);  
p. de f. 256-258°C.

EJEMPLO 8

1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-4-(2-aceta-  
5 minofenil)-piperazina.

10 A una solución de 18,3 g (50 milimoles) de 1- $\sqrt{3}$ -  
(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-4-(aminofenil)-  
piperazina (obtenida poniendo en libertad la base a partir  
del diclorhidrato, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 7, por  
15 medio de lejía de sosa muy concentrada) en 100 ml de piridi-  
na anhidra se añaden, con agitación, 6,1 g (60 milimoles) de  
anhídrido acético y se calienta durante una hora sobre baño  
de vapor de agua. Después de esto se concentra ampliamente  
en vacío, al residuo de concentración por evaporación se aña-  
de algo de agua y se deja reposar durante una hora a 30-35°C.  
A continuación se extrae varias veces con éter, las fases en  
éter reunidas se secan sobre sulfato de sodio y finalmente  
se separa el éter por destilación. El residuo oleoso de con-  
centración por evaporación es llevado a cristalización mez-  
20 clando con agitación con muy poco éter. Rendimiento de 1- $\sqrt{3}$ -  
(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-prop-1-il 7-4-(2-acetamino  
fenil)-piperazina 16,4 g (80% de la teoría); p. de f. 100 -  
101°C.

EJEMPLO 9

25 1- $\sqrt{3}$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il 7-

416929

- 16-



4-(2-nitrofenil)-piperazina.

Se mezclan 54,4 g (268 milimoles) de 1-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2,3-epoxipropano (para su preparación véase el Ejemplo 4) con 55,5 g (268 milimoles) de 1-(orto-nitrofenil)-piperazina y se deja reposar durante un día en estado cerrado. Por adición de algo de isopropanol se lleva el producto a cristalización. Después de recristalización en 500 ml de isopropanol se obtienen 88,9 g (81% de la teoría) de 1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il]-4-(2-nitrofenil)-piperazina pura de p. de f. 88-89°C. El clorhidrato preparado de modo usual funde a 186-187°C.

EJEMPLO 10

1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il]-4-(2-aminofenil)-piperazina

Por hidrogenación de 20,6 g (50 milimoles) de 1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il]-4-(2-nitrofenil)-piperazina (para su preparación véase Ejemplo 9) con níquel Raney en tetrahidrofurano se obtienen de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 7, 19,4 g (85% de la teoría) de diclorhidrato de 1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il]-4-(2-aminofenil)-piperazina de p. de f. 268-271°C. La base libre preparada a partir de esto de manera usual funde a 103-104°C.

416920



EJEMPLO 11

1- $\beta$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il  $\gamma$ -4-(2-acetaminofenil)-piperazina.

5 Se someten a acetilación 9,5 g (25 milimoles) de  
1- $\beta$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-hidroxi-prop-1-il  $\gamma$ -  
4-(2-aminofenil)-piperazina (para su preparación véase Ejem-  
plo 10) en 50 ml de piridina anhidra por adición de 5,1 g  
(50 milimoles) de anhídrido acético y después de tratamiento  
con cloruro de hidrógeno, se obtienen 11,6 g (93% de la teo-  
10 ría) de un producto muy delicuescente, que comienza a descom-  
ponerse a partir de 70°C. La solución de 11 g de este clorhi-  
drato en 100 ml de metanol es mezclada gota a gota con 30 ml  
de lejía de potasa 2 N, siendo mantenida la temperatura en  
20°C. Después de reposar durante la noche el metanol se sepa-  
15 ra por destilación en vacío. El residuo se mezcla con algo  
de agua, se añade ácido clorhídrico diluido hasta llegar a  
pH 5 y la fase oleosa se recoge en isopropanol. Por adición  
de éter que contiene cloruro de hidrógeno se precipita el di-  
clorhidrato de 1- $\beta$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-2-  
20 hidroxi-prop-1-il  $\gamma$ -4-(2-acetaminofenil)-piperazina; Rendi-  
miento: 76% de la teoría: p. de f. 179 - 183°C (con descompo-  
sición).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

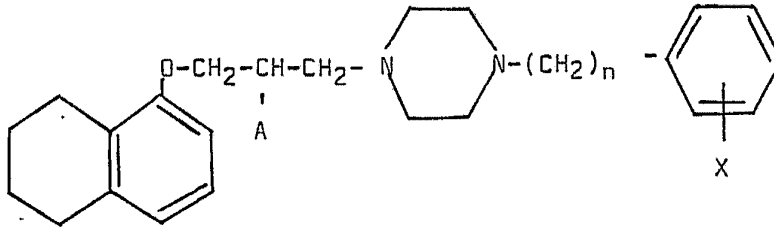
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de  
1- $\beta$ -(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il-oxi)-propil  $\gamma$ -piperazina de

25

416929



la fórmula general I

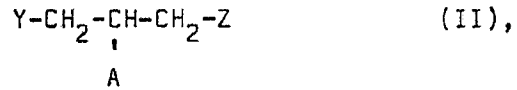


(I),

5 en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alcoholitio, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, acilamino o alcoholisulfonilamino, y n significa los números 0, 1 ó 2; así como sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque

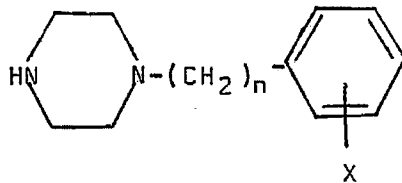
10

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



15 en la que A tiene los significados arriba citados, e Y y Z representan grupos reactivos, que pueden ser iguales o diferentes, con 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol y piperazinas de la fórmula general III

20



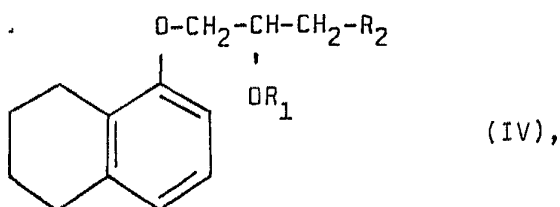
(III),



416929

eventualmente protegiendo de modo intermedio el grupo A; o  
b) en el caso en que A signifique un grupo hidroxilo, se ha  
cen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

5



10

en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_2$  representa  
un átomo de halógeno, pudiendo significar los radicales  $R_1$   
y  $R_2$  en conjunto también una línea de valencia, con una pi  
perazina de la fórmula general III, transformando los radica  
les X en caso deseado a continuación unos en otros y trans-  
formando los compuestos así obtenidos eventualmente en sus  
sales farmacológicamente compatibles.

15

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-  
DOS DE 1- $\beta$ -(5,6,7,8-TETRAHIDRONAFT-1-IL-OXI)-PROPILO-PIPE  
RAZINA".

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

Madrid, 14 JUL 1973

CARLOS FERNANDEZ CANO  
P.P.