



5

CO 7 D

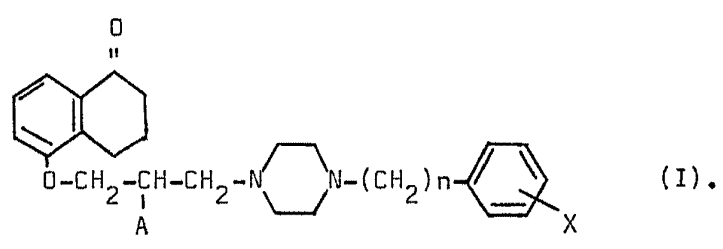
428005

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 Boehringer Mannheim GmbH., de nacionali-
 dad alemana, domiciliada en Mannheim-Wald-
 hof, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA
 LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3,4-DIHI-
 DRO-2H-NAFTALENON-(1)-5-OXI-PROPIL-PIPE-
 RAZINA".

-----oooo0000oooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
 paración de derivados de 3,4-dihidro-2H-naftalenon-(1)-5-oxi-
 propil-piperazina de la fórmula general I

5



en que

A significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrog-
 xilo;

10

X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un
 grupo de alcoholilo o alcoxi; y



n significa los números 0, 1 ó 2,
 así como a sus sales farmacológicamente compatibles, para su
 utilización para la preparación de medicamentos con efecto de
 disminución de la presión sanguínea y/o antiedematoso y/o con
 efecto sedante.

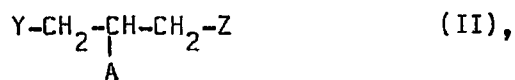
El presente invento concierne también - en el caso en
 que A signifique el grupo hidroxilo -, además de a las mezclas
 racémicas que normalmente resultan, a los L- o D- enantiómeros
 puros así como a sus sales.

Los nuevos compuestos poseen pronunciadas propiedades
 de disminución de la presión sanguínea y por consiguiente anti
 hipertensivas. Se ha encontrado que los nuevos compuestos actuan
 de modo antiedematoso y disminuyen la permeabilidad capilar. -
 Pueden reprimir la liberación o la acción de histamina y serg-
 tonina y por consiguiente pueden actuar también de modo antiin
 flamatorio y antialérgico. Las sustancias inhiben las reaccio-
 nes por causas secundarias en ratas, sin disminuir la tonicidad
 muscular. Desde este aspecto permiten esperar un efecto sobre
 el sistema nervioso central similar al de la Cloropromazina.

Los grupos alcoholilo o alcoxi 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 ca-
 racterizado porque

- a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula gene
 ral II



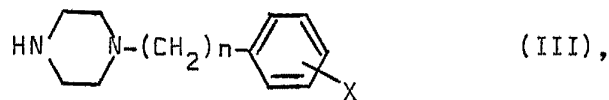


en que

Y y Z representan grupos reactivos, que pueden ser --
iguales o diferentes y A tiene los significados arriba indica--
dos, pudiendo significar los radicales A y Z conjuntamente tam--
bién un átomo de oxígeno,

5

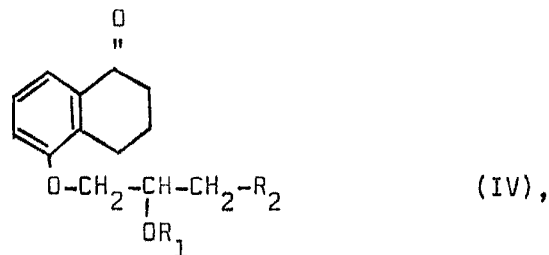
con 5-hidroxi-1-oxo-tetralina o con derivados reactivos de ésta
y con piperazinas de la fórmula general III



en que X y n tienen los significados arriba mencionados, even--
tualmente con protección intermedia del grupo A; o

10

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



15

en que R₁ significa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un áto--
mo de halógeno, pudiendo significar los radicales R₁ y R₂ conjun--
tamente también una línea de valencia,

o derivados reactivos de éstos, con una piperazina de la fórmula
general III,

20

y se transforman eventualmente los derivados reactivos en com--
puestos de la fórmula I, así como se transforman los compuestos
así obtenidos eventualmente en sus sales farmacológicamente com--
patibles.



Como derivados reactivos de la 5-hidroxi-1-oxo-tetra
lina o de los compuestos de fórmula IV entran en consideración
especialmente los cetales abiertos o cíclicos. Después de haber
se efectuado la condensación, las agrupaciones cetal pueden ser
5 separadas con ácidos diluídos.

En el caso del modo de procedimiento a) se pueden ha-
cer reaccionar al mismo tiempo en caso deseado los tres compo-
nentes. Convenientemente, no obstante, la reacción se lleva a -
cabo en dos etapas, condensando en primer término los compuestos
10 de fórmulas II y III, y haciendo reaccionar a continuación el -
producto obtenido con 5-hidroxi-1-oxo-tetralina; o en primer tér-
mino se puede hacer reaccionar 5-hidroxi-1-oxo-tetralina con el
compuesto de fórmula II y después de ello condensar el producto
de reacción obtenido con la piperazina de la fórmula III.

Las reacciones de condensación se llevan a cabo en pre-
sencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo una amina --
terciaria (tal como trietilamina o un correspondiente agente in-
tercambiador de iones), un carbonato o bicarbonato de metal al-
calino, o se emplea la sal de sodio o de potasio de la 5-hidroxi-
1-oxo-tetralina obtenida de modo normal. Como disolventes entran
20 en consideración alcoholes inferiores (por ejemplo alcohol iso-
propílico) o tetrahidrofurano. En el caso en que A signifique -
un grupo hidroxilo, es conveniente bloquear a éste de modo inter-
medio mediante un grupo protector fácilmente separable, por ejem-
plo grupos acilo o un grupo bencilo, trifenilmetilo o tetrahidro-
25 piranilo-(2). Estos grupos protectores pueden ser eliminados de
nuevo a continuación mediante hidrólisis ácida o alcalina o me-
diante hidrogenólisis.

Grupos reactivos Y y Z en las sustancias de la fórmu-



la II son especialmente radicales ácidos que se derivan, por -
ejemplo, de hidrácidos halogenados o de ácidos sulfónicos.

5 La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento -
b) se puede llevar a cabo mezclando cantidades equimolares de -
los componentes de reacción y dejando reposar a la temperatura
ambiente; por corto calentamiento, puede acelerarse la reacción;
también, en caso deseado, pueden añadirse disolventes (por ejem
plo alcoholes inferiores).

10 La 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) utilizada pa
ra el modo de procedimiento b) como compuesto de partida está -
descrita en la DOS 1.948.144.

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

20 Para la preparación de medicamentos, las sustancias
de fórmula I son mezcladas de manera en sí conocida con sustan-
cias excipientes farmacéuticas apropiadas, sustancias aromáti--
cas, saporíferas y colorantes y se moldean por ejemplo a la for
ma de tabletas o grageas, o se suspenden o disuelven en agua, o
aceite, por ejemplo en aceite de oliva, con adición de sustan--
cias auxiliares adecuadas.

25 En los siguientes Ejemplos se explican con mayor deta
lle las nuevas sustancias y los modos de procedimiento de acue
do con el invento:



EJEMPLO 1.

5- $\{3-\sqrt{4}-(4\text{-metilfenil})-1\text{-piperazini}\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-
2H-naftalenona-(1)

5 A una solución de 35,2 g (0,2 moles) de 1-(4-metilfe
nil)-piperazina y 31,5 g (0,2 moles) de 1-cloro-3-bromo-propano
en 41 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden 55,4 ml (0,4 mo
les) de trietilamina y se agita durante 6 horas a 60-65°C. Des
pués de ello se filtran con succión los cristales separados y -
el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. Se
10 obtiene un rendimiento cuantitativo de producto bruto de 1-(3-
cloropropil)-4-(4-metilfenil)-piperazina, el cual es purificado
por rápida destilación en un buen vacío de bomba de aceite; ren
dimiento: 41,23 g (80% de la teoría), p. de eb. 147-150°C / 0,05
Torr, p. de f. 34-36°C.

15 Una solución de 8,1 g (0,05 moles) de 5-hidroxi-1-oxo
-tetralina y 3,09 g (0,055 moles) de hidróxido de potasio en -
260 ml de alcohol isopropílico es puesta en ebullición a refluj
jo durante 15 minutos. Después de ello se agrega la solución de
13,9 g (0,055 moles) de 1-(3-cloropropil)-4-(4-metilfenil)-pipe
20 razina en 50 ml de alcohol isopropílico y se calienta a reflujo
durante 6 horas más. Durante este tiempo se hace pasar a través
del aparato una débil corriente de nitrógeno. Después del enfria
miento y de la filtración con succión del cloruro de potasio --
precipitado se incorporan por agitación en el producto filtrado
25 15 ml de ácido clorhídrico metanólico aproximadamente 7 N. Me--
diante enfriamiento con hielo se separan cristales incoloros. -
Se filtran con succión 19,40 g (93,5% de la teoría) de clorhidra
to de 5- $\{3-\sqrt{4}-(4\text{-metilfenil})-1\text{-piperazini}\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihí
dro-2H-naftalenona-(1) que funden a 197-202°C. Después de la --



recristalización en 1 litro de agua se obtiene la sustancia analíticamente pura; rendimiento: 13,66 g (66,0 % de la teoría); p. de f. 204-206°C.

De manera análoga, se obtiene:

5 5-{3- $\overline{4}$ -(2-clorofenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-clorofenil)-piperazina. Rendimiento: 78,0 % (de la teoría); p. de f. del clorhidrato (recristalizado en agua) : 248 - 250°C.

10 5-{3- $\overline{4}$ -(4-clorofenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(4-clorofenil)-piperazina. Rendimiento: 70,0 % (de la teoría), el clorhidrato recristalizado en alcohol al 96% contiene todavía - 0,55 moles de agua, después del secado en el desecador de vacío, p. de f. 189-191°C.

15 5-{3- $\overline{4}$ -(2-metilfenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-metilfenil)-piperazina. Rendimiento: 73,4%, p. de f. del clorhidrato (recristalizado en agua) : 243-245°C.

20 5-{3- $\overline{4}$ -(2-metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina. Rendimiento: 78,8%, el clorhidrato recristalizado en agua contiene 0,486 moles de agua después del -

25



secado, p. de f. 174-175°C.

5- $\left\{3-\overline{4}-(4\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazini}\overline{7}\text{-propiloxi}\right\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

5 a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina. Rendimiento: 84,5% (de la teoría), p. de f. del clorhidrato (recristalizado en alcohol): 191-192°C.

5- $\left\{3-\overline{4}-(4\text{-clorobencil})-1\text{-piperazini}\overline{7}\text{-propiloxi}\right\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

10 a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(4-clorobencil)-piperazina. Rendimiento: 72,1% (de la teoría), p. de f. del diclorhidrato (recristalizado en ácido clorhídrico 1 N): 239°C. (con descomposición).

5- $\left\{3-\overline{4}-(2\text{-etilfenil})-1\text{-piperazini}\overline{7}\text{-propiloxi}\right\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

15 a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-etilfenil)-piperazina. Rendimiento: 70% (de la teoría), p. de f. del clorhidrato (recristalizado en agua): 209-210°C.

5- $\left\{3-\overline{4}-(4\text{-bromobencil})-1\text{-piperazini}\overline{7}\text{-propiloxi}\right\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

20 a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(4-bromobencil)-piperazina. Rendimiento: 50% (de la teoría), p. de f. del diclorhidrato (recristalizado en ácido clorhídrico 1 N): 256-259°C (con descomposición).

25 5- $\left\{3-\overline{4}-(2\text{-metoxibencil})-1\text{-piperazini}\overline{7}\text{-propiloxi}\right\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-



metoxibencil)-piperazina. Rendimiento: 57,1% (de la teoría), p. de f. del diclorhidrato (recristalizado en ácido clorhídrico 1 N): 241-243°C.

5 5-{3- $\overline{4}$ -(2-etoxibencil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-etoxibencil)-piperazina. Rendimiento: 64,3% (de la teoría), p. de f. del diclorhidrato (recristalizado en alcohol); 223°C.

10 5-{3- $\overline{4}$ -(2-etoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 1-(3-cloropropil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina. Rendimiento: 86% (de la teoría); el - - clorhidrato recristalizado en agua contiene después del secado 0,406 moles de agua, p. de f. 196-197°C.

15 EJEMPLO 2.

5- $\overline{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propoxi $\overline{7}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

20 32,43 g (0,2 moles) de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina y 120,14 g (0,6 moles) de 1,3-dibromopropano son calentados a ebullición con agi-
tación en 200 ml de alcohol isopropílico absoluto y después de
ello se añaden en aproximadamente 3 horas 41,46 g (0,3 moles) de
carbonato de potasio anhidro pulverizado. A continuación se agi-
ta durante 6 horas más, vigorosamente, a la temperatura de reflujo,
25 luego se filtra con succión y la torta de filtración se lava con
alcohol isopropílico. El producto filtrado es concentrado por -
evaporación en vacío y el 1,3-dibromopropano en exceso es elimi-
nado ampliamente. El residuo oleoso de concentración por evapg-



5 ración se recoge en cloroformo, la solución se extrae varias veces con lejía de sosa diluída, luego se agita a neutralidad con agua y se seca. Tras separar por destilación el cloroformo, el residuo oleoso es destilado en el vacío de bomba de aceite. Entre 145-155°C/0,05 Torr se obtienen 32,3 g (57,1% de la teoría) de 5-(3-bromopropiloxi)-1-oxo-tetralina, que a continuación son tratados ulteriormente.

10 A la solución de 28,3 g (0,1 moles) de 5-(3-bromopropiloxi)-1-oxo-tetralina y 16,22 g (0,1 moles) de 1-fenilpiperazina en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden con agitación 27,64 g (0,2 moles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado, y se agita vigorosamente durante 6 horas a 60-65°C, luego se filtra con succión, la torta de filtración se lava con tetrahidrofurano y el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo oleoso es recogido en 150 ml de alcohol isopropílico, es filtrado sobre carbón y luego la solución es mezclada con agitación con 30 ml de ácido clorhídrico metanólico aproximadamente 7 N. Mediante enfriamiento con hielo se separan cristales de color claro, que a continuación (todavía en estado húmedo) son recristalizados en 800 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Se obtiene 26,7 g (65,1% de la teoría) de clorhidrato de 5- $\overline{\text{3}}\text{-(4-fenil-1-piperazinil)-propiloxi}\overline{\text{7}}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1) incoloro, p. de f. 212-214°C.

EJEMPLO 3.

25 5- $\overline{\text{3}}\text{-(4-(2-clorofenil)-1-piperazinil)-2-hidroxi-propiloxi}\overline{\text{7}}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

8,72 g (0,04 moles) de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 7,84 g (0,04 moles) de 1-(2-clorofenil)-piperazina son



5 puestas en ebullición a reflujo durante 2 horas en 40 ml de alcohol absoluto, a continuación se enfría con hielo y se filtran con succión los cristales precipitados. Rendimiento: 14,48 g - (87,4% de la teoría); p. de f. 112-114°C. La base, para la purificación adicional, es incorporada en 30 ml de metanol y es mezclada con ácido clorhídrico metanólico 7 N en exceso. Los cristales separados mediante adición de éter son recristalizados en 650 ml de agua. Se obtienen 14,88 g (82,3% de la teoría) de clorhidrato de 5-{3-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-2-hidroxi-propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1) puro, que después del secado en el desecador de vacío contiene 0,511 moles de agua, p. de f. 182-184°C.

De manera análoga se preparan:

15 5-{3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-2-hidroxi-propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 1-(2-metoxifenil)-piperazina. Rendimiento: 86,5% (de la teoría), p. de f. 120°C. El clorhidrato contiene, después del secado en el desecador de vacío, 0,816 moles de agua. P. de f. 167-168°C.

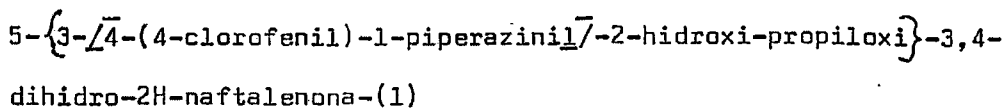
20 5-{3-[4-(2-metilfenil)-1-piperazinil]-2-hidroxi-propiloxi}-3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

a partir de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 1-(2-metilfenil)-piperazina. Rendimiento: 55,8% (de la teoría). El clorhidrato recristalizado en agua contiene después del secado 1 mol de agua, p. de f. 183-184°C.

25

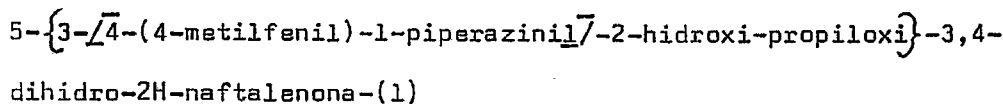


EJEMPLO 4.

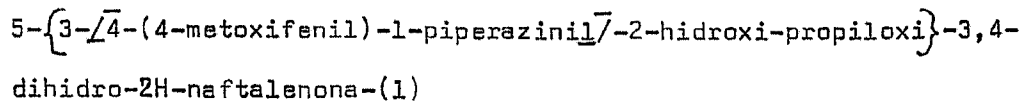


8,72 g (0,04 moles) de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 7,84 g (0,04 moles) de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 40 ml de alcohol absoluto y son enfriados a la temperatura ambiente. Después de ello se acidifica con ácido clorhídrico metanólico aproximadamente 7 N, y tras enfriamiento con hielo se filtran con succión los cristales incoloros separados. A partir de las aguas madres, después de la adición de éter, se obtiene otra fracción cristalina; en conjunto 15,88 g (88,1% de la teoría), p. de f. 202-205°C. Después de la recristalización en 220 ml de etanol acuoso al 85% el clorhidrato es analíticamente puro. P. de f. 204-205°C.

De manera análoga se obtienen:



a partir de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 1-(4-metilfenil)-piperazina. Rendimiento: 92,2% (de la teoría), diclorhidrato (en metanol y tetrahydrofurano), p. de f. con descomposición a partir de 235°C.



a partir de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 1-(4-metoxifenil)-piperazina. Rendimiento: 93,5% (de la teoría), p. de f. del clorhidrato (en etanol): 165-167°C.



5- $\overline{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-2-hidroxi-propiloxi $\overline{7}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

5 a partir de 5-(2,3-epoxi-propiloxi)-tetralona-(1) y 1-fenil-piperazina. Rendimiento: 90% (de la teoría). El clorhidrato, después de la recristalización en agua y del secado en el desecador de vacío, contiene 0,56 moles de agua, p. de f. 193-194°C.

EJEMPLO 5.

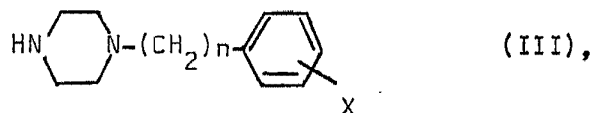
5- $\{3-\overline{4}$ -(4-cloro-fenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -2-hidroxi-propiloxi $\}$ -3,4-dihidro-2H-naftalenona-(1)

10 4,92 g (0,025 moles) de 1-(4-clorofenil)-piperazina - son mezclados en 2,5 ml de alcohol isopropílico, con agitación, con 2,30 g (0,025 moles) de epiclorhidrina y son agitados adicionalmente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se calienta en el espacio de 15 a 20 minutos hasta 70-80°C, después de 30-40 minutos se separa por cristalización 1-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-piperazina, que se puede obtener en estado - puro mediante filtración con succión y recristalización en alcohol isopropílico. Rendimiento (sin tratamiento de las aguas madres) 3,40 g (47,0% de la teoría); p. de f. 92-93°C.

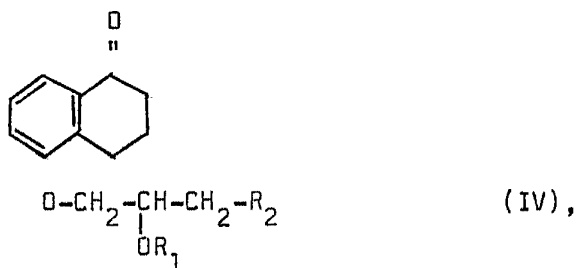
20 Una solución de 4,05 g (0,025 moles) de 5-hidroxi-1-oxo-tetralina en 50 ml de alcohol isopropílico es mezclada con 25 ml de lejía de potasa isopropanólica 1 N y es calentada a reflujo durante 10 minutos. Después de ello se agrega la 1-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-hidroxipropil)-piperazina bruta, después de que toda la mezcla de reacción se ha disuelto por adición de 25 ml de alcohol isopropílico caliente y se agita a reflujo durante 6 horas. Durante este tiempo se conduce a través del aparato una débil corriente de nitrógeno. Después del enfriamiento



un átomo de oxígeno, con 5-hidroxi-1-oxo-tetralina o con deriva-
dos reactivos de ésta y con piperazinas de la fórmula general -
III



5 en que X y n tienen los significados arriba mencionados, even-
tualmente con protección intermedia del grupo A; o b) en el ca-
so en que A signifique un grupo hidroxilo, se hacen reaccionar
compuestos de la fórmula IV



10

en que R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un -
átomo de halógeno, pudiendo significar los radicales R₁ y R₂ --
conjuntamente también una línea de valencia, o derivados reacti-
vos de éstos, con una piperazina de la fórmula general III, y -
eventualmente se transforman los derivados reactivos en compues-
tos de la fórmula I, así como se convierten los compuestos así
obtenidos eventualmente en sus sales farmacológicamente compati-
bles.

15

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3,4-DIHIDRO-2H-NAFTALENON-(1)-5-OXI-PROPI-PIPERAZINA.

20

Tal como se describe y reivindica en la presente Memo





ria Descriptiva que consta de dieciseis hojas, escritas a máqui
na por una sola cara.

Madrid, a 5 JUL 1974

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS
P.P.