

134328

CONCEDIDA

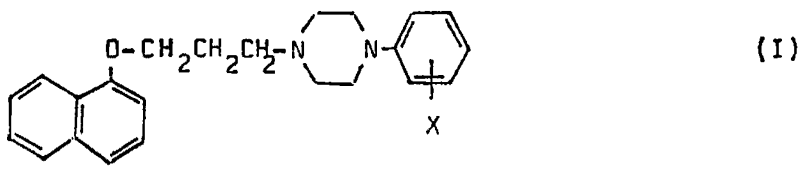
-8 JUN. 1978

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-Wal-
dhof, (Alemania); por : "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS de 1-
3-(naft-1-il-oxi)-propil-7-piperazina".

Int. No. C07D 295/08 // A61K 31/495

Objeto del presente invento es un procedimiento para
la preparación de derivados de 1-3-(naft-1-il-oxi)-propil-7-
piperazina de la fórmula general I



5 en la que X significa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi,
sus sales farmacológicamente compatibles, para su utilización
para la preparación de medicamentos con efecto de disminución
de la presión sanguínea.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento

de acuerdo con el invento poseen pronunciadas propiedades de disminución de la presión sanguínea y por consiguiente antihipertensivas. Además de ello, inhiben en ratas las reacciones anafilactoides provocadas por dextrano.

5 En la publicación Chim. Therap. 1966, página 290 se describen algunas 1- $\sqrt{3}$ -(naft-1-il-oxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperazinas, pero sin indicación de ningún efecto farmacológico. Tal como lo han mostrado las investigaciones de la solicitante, los nuevos compuestos de la presente solicitud poseen, sorprendentemente,
10 mente, un efecto antihipertensivo esencialmente mejor que el de las sustancias antes descritas.

 El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque, de manera en sí conocida, se hace reaccionar
15 un compuesto de la fórmula general II



en la que Y y Z representan grupos reactivos, que pueden ser iguales o diferentes, con 1-naftol y una piperazina de la fórmula general III



20 en la que X tiene los significados antes indicados, y los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

 En este procedimiento se puede llevar a reacción

simultáneamente a todos los tres componentes; no obstante, de modo conveniente, la reacción se lleva a cabo en 2 etapas, condensándose en primer término l-naftol con el compuesto de la fórmula II y haciéndose reaccionar el producto de condensación así obtenido con el compuesto de la fórmula III; o se puede llevar a condensación primero a los compuestos de las fórmulas II y III, y hacer reaccionar a continuación el producto obtenido con l-naftol.

Estas reacciones de condensación se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo de una amina terciaria (tal como trietilamina), de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, o se emplea la sal sódica o potásica del l-naftol, obtenida de modo usual. Como disolventes entran en consideración cetonas inferiores (por ejemplo metil-etil-cetona) o alcoholes inferiores (por ejemplo isopropanol) o tetrahidrofurano.

Grupos reactivos Y y Z en las sustancias de la fórmula II son especialmente radicales de ácidos, por ejemplo de hidrácidos halogenados o de ácidos sulfónicos.

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 ácido alcohilsulfónico.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias de la fórmula I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y son moldeadas por ejemplo a la forma

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

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

Ejemplo 1.

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

10 Se calienta una mezcla de 14,4 g (0,1 moles) de 1-naftol, 13,8 g (0,1 moles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado y 200 ml de butanona-(2) anhidra durante una hora a la temperatura de reflujo, se enfría y luego se agregan 23,9 g (0,1 moles) de 1-fenil-4-(3-cloropropil)-piperazina así como 0,2 g de yoduro de potasio. A continuación se mantiene a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Después del enfria-
15 miento se filtra con succión, el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío y el residuo de concentración por evaporación se disuelve en cloroformo. La fase en cloroformo es lavada con lejía de sosa diluída y con agua, luego es secada y finalmente es tratada con cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso.
20 Tras añadir éter se obtiene el diclorhidrato, que es recristalizado en metanol. Rendimiento: 26,8 g (64% de la teoría), punto de fusión 220-222°C.

De manera análoga, se obtiene:

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

25 A partir de 1-naftol y 1-(2-metoxifenil)-4-(3-cloropropil)-piperazina;
rendimiento: 70% de la teoría; punto de fusión del diclorhidrato: 209-211°C.

Ejemplo 2.

1-(4-metoxifenil)-4- $\bar{3}$ -(naft-1-il-oxi)-propil $\bar{7}$ -piperazina.

En una mezcla que hierve débilmente, a base de 144,2 g (1 mol) de 1-naftol, 606 g (3 moles) de 1,3-dibromopropano y 500 ml de butanona-(2) anhidra, se incorporan en el transcurso de 4 horas 152 g (1,1 moles) de carbonato de potasio anhidro pulverizado. A continuación se mantiene a la temperatura de reflujo durante 4 horas más. Después del enfriamiento se filtra con succión y la torta de filtración se lava con acetona. Las fases orgánicas reunidas son concentradas por evaporación en vacío, y el residuo de concentración por evaporación es recogido en cloroformo. La fase en cloroformo es lavada varias veces con lejía de sosa diluída y luego con agua, y finalmente es secada sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del cloroformo se obtiene un aceite oscuro, que es destilado fraccionadamente. Entre 145 y 147°C pasan por destilación a 0,05 Torr 203,3 g (77% de la teoría) de 1-(naft-1-il-oxi)-3-bromo-propano incoloro; $n_D^{20} = 1,6172$.

Se mezclan 10,6 g (40 milimoles) de 1-(naft-1-il-oxi)-3-bromo-propano con 7,7 g (40 milimoles) de 1-(4-metoxifenil)-piperazina, 8,1 g (80 milimoles) de trietilamina anhidra y 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se mantiene a la temperatura de reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, se filtra con succión el bromhidrato de trietilamina precipitado. El producto filtrado se concentra ampliamente en vacío, se recoge en cloroformo y se agita con lejía de sosa diluída así como con solución de sal común y con agua. Luego, la fase

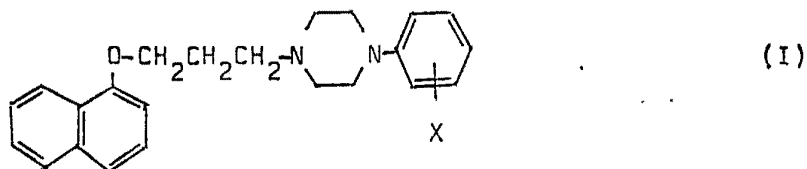
orgánica es secada con sulfato de sodio, es filtrada sobre carbón activo y finalmente es liberada de cloroformo en vacío. El residuo oleoso es llevado a cristalización por adición de isopropanol. Después de recristalización en metanol con adición de carbón activo se obtienen 10,2 g (68% de la teoría) de 1-(4-metoxifenil)-4-[3-(naft-1-il-oxi)-propil]-piperazina con el punto de fusión 68-69°C. Se obtiene el clorhidrato tratando con cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso una solución en dioxano de la base. Punto de fusión: 235-238°C.

10

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 1-[3-(naft-1-il-oxi)-propil]-piperazina de la fórmula general I

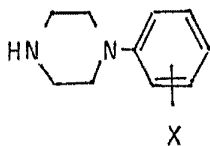


15

en la que X significa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que Y y Z representan grupos reactivos, que pueden ser iguales o diferentes, con 1-naftol y una piperazina de la fórmula general III



(III)

en la que X tiene los significados arriba indicados, y los compuestos de la fórmula general I, así obtenidos, se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

5 2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS de 1-[3-(naft-1-il-oxi)-propil]-piperazina.

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

Madrid, 18 FEB. 1975

CARLOS FERNÁNDEZ BARRAL
P P