

-8 JUN. 1976

434829

CONCEDIDA

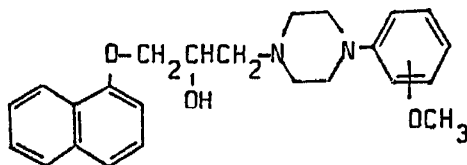
M E M O R I A D E S C R I P T I V A

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)-2-hidroxi-propil-
piperazina".

Int. Cl. C02D 295/08 // A61K

31/495

Objeto del presente invento es un procedimiento para
la preparación de derivados de 1-3-(naft-1-il-oxi)-2-hidroxi-
propil-piperazina de la fórmula general I



(I)

5 sus sales farmacológicamente compatibles, para su utilización
para la preparación de medicamentos con efecto de disminución
de la presión sanguínea.

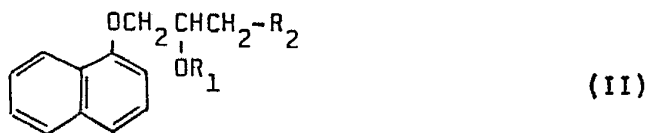
Los nuevos compuestos obtenidos para el procedimiento
de acuerdo con el invento poseen pronunciadas propiedades de

disminución de la presión sanguínea y por consiguiente antihipertensivas. Además de ello, inhiben en ratas las reacciones anafilactoides provocadas por dextrano.

En la publicación J. org. Chem. 23 (1958), página 1935 se describen algunas 1- $\sqrt[3]{3}$ -(naft-1-il-oxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt[7]{7}$ -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, un efecto antihipertensivo esencialmente mejor que el de las sustancias antes descritas.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque, de manera en sí conocida,

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

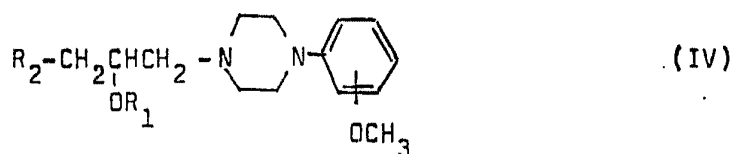


en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un átomo de halógeno, pudiendo significar los radicales R_1 y R_2 conjuntamente también una línea de valencia, con una metoxifenil-piperazina de la fórmula III



o

b) se hace reaccionar 1-naftol con un compuesto de la fórmula general IV



en la que R_1 y R_2 tienen 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 Como átomo de halógeno del radical R_2 entra en consideración preferiblemente cloro.

La reacción puede llevarse a cabo mezclando cantidades equimolares de los componentes de reacción y dejando reposar a la temperatura ambiente; mediante un corto calentamiento, eventualmente en un recipiente a presión, puede ser acelerada la reacción. También pueden añadirse en caso deseado disolventes (por ejemplo alcoholes inferiores).

15 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.

20 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.

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

Ejemplo 1.

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

Una mezcla de 30,0 g (0,15 moles) de 2,3-epoxi-1-(1-naftiloxi)-propano y 28,8 g (0,15 moles) de 1-(2-metoxifenil)-piperazina es calentada a 120°C y mantenida a esta temperatura durante 5 horas. Después del enfriamiento se obtiene un producto solidificado de color rojo, que, recristalizado en isopropanol, funde a 125-126°C.

Rendimiento: 46,5 g (79% de la teoría); punto de fusión del diclorhidrato: 212-213°C (en metanol/etanol 1:2).

Ejemplo 2.

15 1-(4-metoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(naft-1-il-oxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -
piperazina

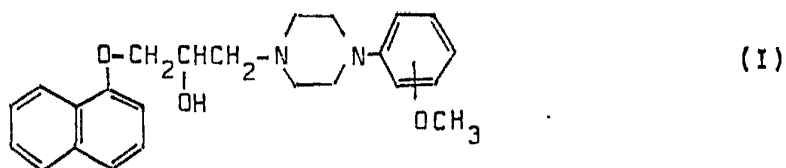
Se mezclan 20,0 g (0,1 moles) de 2,3-epoxi-1-(1-naftiloxi)-propano con 30 ml de etanol y 19,2 g (0,1 moles) de 1-(4-metoxifenol)-piperazina, se mantiene durante 6 horas a 60°C, se deja reposar durante la noche y luego se evapora el etanol.

20 El residuo oleoso es disuelto en cloroformo, la solución en cloroformo es tratada con cloruro de hidrógeno gaseoso y a continuación es mezclada con éter, precipitando el diclorhidrato. Este es filtrado con succión y recristalizado en metanol/etanol (1:3). Punto de fusión: 237-238°C. Rendimiento : 76%
25 de la teoría.

--- N O T A ---

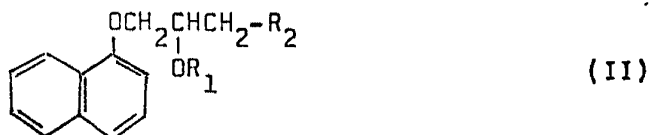
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 1- $\sqrt{3}$ -(naft-1-il-oxi)-2-hidroxi-propil-7-piperazina de la fórmula general I



5

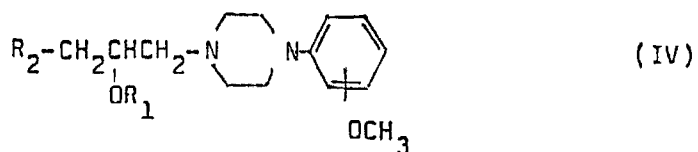
así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque, a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la 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 conjuntamente también una línea de valencia, con una metoxifenil-piperazina de la fórmula III



o b) se hace reaccionar 1-naftol con un compuesto de la fórmula general IV



en la que R_1 y R_2 tienen 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- $\sqrt{3}$ -(naft-1-il-oxi)-2-hidroxi-propil-7-piperazina.

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

Madrid, 18 FEB. 1975

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
P. P.