

PATENTE DE INVENCION

f. 3964.

3<sup>a</sup> COPIA

Inv. No.

C07D//A61K

455351

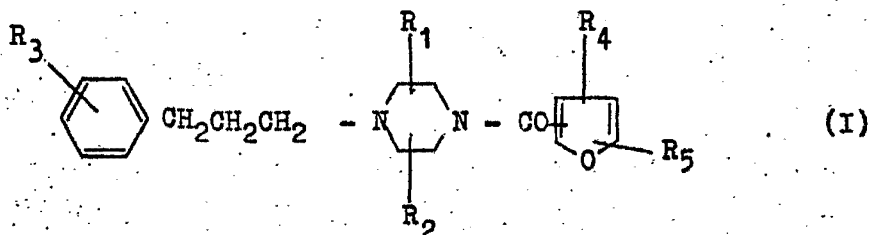
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3-FENILPROPI)-4-FUROILPIPERAZINAS.

*Solicitante:* KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa, residente en No.2-5, Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.

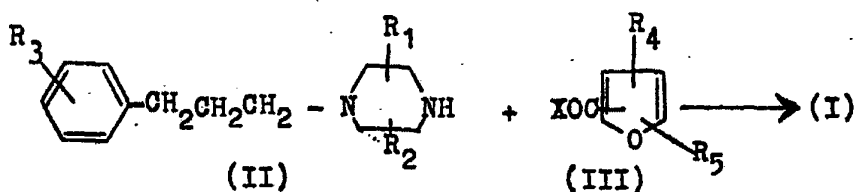
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 1-(3-fenilpropil)-4-furoilpiperazina, representadas por la siguiente fórmula general (I):



en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxi inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los nuevos compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención, en particular 1-(3-fenilpropil)-4-uroilpiperazinas y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, son útiles como agentes analgésicos y se caracterizan por su capacidad para producir analgesia sin los efectos secundarios que poseen los analgésicos narcóticos.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I), se ilustra por la siguiente ecuación:



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

Con referencia a la ecuación, puede observarse que se hacen reaccionar 1-(3-fenilpropil)piperazinas (II) con halogenuros de ácidos furancarboxílicos (III) para formar 1-(3-fenilpropil)-4-furoilpiperazinas (I).

Las 1-(3-fenilpropil)piperazinas (II) pueden prepararse por reacción de 3-fenilpropilbromuros ó 1-p-tolueno-sulfoniloxi-3-fenilpropanos y piperazinas, mediante reacción de hidrogenación de 1-(3-fenilpropionil)-3-oxopiperazinas, 1-(3-fenilpropil)-2,6-dioxo-piperazinas ó 1-(3-fenilpropil)-4-bencil-piperazinas, o por reacción de hidrólisis de 1-(3-fenilpropil)-4-acil o alooxicarbonil piperazinas.

Según es evidente a partir de la fórmula estructural de los compuestos obtenidos por esta invención, las 1-(3-fenilpropil)-4-furoilpiperazinas contienen un átomo de nitrógeno básico, que puede reaccionar con ácidos para formar sales de adición de ácido. Dichas sales se preparan fácilmente por acción de cantidades estequiométricamente equivalentes de la base deseada y un ácido seleccionado, en un disolvente mutuo.

Ejemplos de ácidos que resultan adecuados para la preparación de las sales de adición de ácido, son los ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; y ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, benzóico, malóico, salicílico, cítrico y similares. Preferiblemente se utilizan ácidos farmacéuticamente útiles.

Algunos de los compuestos obtenidos por esta in-

vención poseen uno o dos centros de asimetría y, por lo tanto, se presentan en formas diastereoisoméricas.

En la Tabla 1, se ofrecen el efecto analgésico y toxicidad de algunos de los compuestos de esta invención. Estos compuestos muestran una elevada potencia analgésica en los ratones, a la hora de determinar su efecto por la inhibición del número de convulsiones inducidas con ácido acético.

Los efectos anti-convulsivos de estos compuestos no fueron antagonizados en absoluto por un antagonista narcótico, levalorfan. En adición, estos compuestos no causaron depresión respiratoria en los conejos, lo cual debe considerarse como una característica especial de los efectos farmacológicos de los analgésicos narcóticos, por inyección intravenosa de 10 mg/kg o más.

De este modo, puede considerarse que los compuestos de esta invención no tienen propiedades narcóticas con un elevado grado de potencia analgésica, colocándose bajo la categoría de los agentes analgésicos no narcóticos.

Las formas usuales de administración terapéutica para los compuestos de esta invención pueden emplearse como sigue. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 2 puede combinarse con un vehículo farmacéutico adecuado para proporcionar soluciones, jarabes, tabletas, cápsulas, grageas, polvos y similares. La unidad de dosificación puede contener de 20 a 80 mg aproximadamente de sustancia activa. Por ejemplo, en el caso de soluciones para inyección, la ampolla puede contener una solución al 0,5-2 % con 20 a 50 mg de sustancia activa por ampolla. En el caso de tabletas o similares, la dosis de sustancia activa puede ser de 50

a. 80 mg.

Tabla 1

| Ejemplo No. | ED <sub>50</sub> <sup>*)</sup><br>(mg/kg) | LD <sub>50</sub> <sup>**)</sup><br>(mg/kg) |
|-------------|---|--|
| 1           | 7,80                                      | 400  |
| 2           | 1,52                                      | > 500                                      |
| 3           | 5,17                                      | 300  |
| 4           | 3,42                                      | > 750                                      |
| 5           | 2,20                                      | > 500                                      |
| 7           | 3,00                                      | 400  |
| 8           | 3,35                                      | 350  |
| 9           | 8,85                                      | 400  |
| 11          | 1,81                                      | 170  |
| 12          | 3,93                                      | 200  |
| 15          | 1,00                                      | > 750                                      |
| 16          | 1,05                                      | > 500                                      |

\*) Dosis eficaz al 50 %

\*\*\*) LD<sub>50</sub> en ratones por inyección subcutánea de las drogas (calculado por el método Arriba y Abajo).

Los siguientes ejemplos ilustran más específicamente la preparación de los nuevos compuestos de esta invención y sus sales.

EJEMPLO 1

5 Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-4-(2-furoil)piperazina.

Se añaden gota a gota 69 g de cloruro de 2-furoilo a una solución de 95 g de 1-(3-fenilpropil)piperazina y 1 litro de benceno con agitación y se continúa entonces la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 A la mezcla de reacción se añade una solución acuosa de NaOH, la cual se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa de benceno se separa, se lava con agua y se extracta con una solución acuosa de ácido clorhídrico. Los extractos se neutralizan con una solución acuosa  
15 de hidróxido sódico y se extracta con benceno. La capa de benceno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a un residuo oleoso. Este último se disuelve en acetona y se trata con cloruro de hidrógeno alcohólico hasta cristalizar.

20 La recristalización en isopropanol-acetona, proporciona 125 g (79 %) de agujas incoloras, punto de fusión 191-194°C.

Análisis para  $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

|              | C     | H    | N    |
|--------------|-------|------|------|
| 25 Calculado | 64,59 | 6,92 | 8,37 |
| Encontrado   | 64,69 | 7,06 | 8,24 |

EJEMPLO 2

Hidrocloruro de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(2-furoil)piperazina.

30 Se añaden gota a gota 13 g de cloruro de 2-furo-

ilo a una solución de 21 g de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetilpiperazina  $\sqrt{p.e. 138 - 140 (4 \text{ mmHg})}$ , diclorato, p.f. 258 - 261°C/ y 200 ml de benceno.

5 Una vez terminada la adición, se continúa la agitación durante 1 hora. El precipitado formado se separa y se lava bien con benceno.

La recristalización en acetona proporciona 18 g (96 %) de agujas incoloras, punto de fusión 142 - 145°C.

10

|            | Análisis para $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$ |      |      |
|------------|--|------|------|
|            | C  | H    | N    |
| Calculado  | 66,19  | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado | 66,05  | 7,47 | 7,70 |

EJEMPLO 3

1-(3-fenilpropil)-2-metil-4-(2-furoil)piperazina.

15 Se añaden gota a gota, con agitación, 1,5 g de cloruro de 2-furoilo a una solución de 2,2 g de 1-(3-fenilpropil)-2-metilpiperazina  $\sqrt{p.e. 138 - 140^\circ C (8 \text{ mmHg})}$  y 100 ml de  $CHCl_3$ .

20 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se lava bien con una solución acuosa de hidróxido sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta obtener un residuo oleoso. Este último se purifica sobre alúmina con benceno, para proporcionar 2,3 g (75 %) de un aceite incoloro.

25

|            | Análisis para $C_{19}H_{24}N_2O_2$ |      |      |
|------------|------------------------------------|------|------|
|            | C                                  | H    | N    |
| Calculado  | 73,03                              | 7,74 | 8,97 |
| Encontrado | 72,85                              | 7,86 | 9,01 |

EJEMPLO 4

30 Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-3-metil-4-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)-3-metilpiperazina  $\sqrt{p.e. 120 - 125^{\circ}C}$  (3 mmHg), dipicrato, p.f.  $249-250^{\circ}C$ , cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión:  $145 - 148^{\circ}C$

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado | 65,42 | 7,14 | 8,02 |

EJEMPLO 5

Hidrocioruro de 1-(3-fenilpropil)-3,3-dimetil-4-(2-furoil)-piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)-3,3-dimetilpiperazina  $\sqrt{p.e. 111^{\circ}C}$  (2 mm Hg), dipicrato, p.f.  $195-200^{\circ}C$ , cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión:  $143 - 145^{\circ}C$

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado | 66,02 | 7,77 | 7,66 |

EJEMPLO 6

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-metoxifenil)propil-4-(2-furoil)-piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1- $\sqrt{3}$ -(m-metoxifenil)propil/piperazina  $\sqrt{p.e. 138-140^{\circ}C}$  (2 mmHg), dihidrocioruro, p.f.  $221-225^{\circ}C$ , cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión:  $180 - 185^{\circ}C$ .

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 62,54 | 6,91 | 7,68 |
| Encontrado | 62,41 | 6,96 | 7,84 |

5

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de 1- $\beta$ -(o-metilfenil)propil-4-(2-furoil)piperazina.

Se obtiene el compuesto siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1- $\beta$ -(o-metilfenil)propil/piperazina [p.e. 135-136°C (2 mm Hg), dihidrocloruro, p.f. 240-245°C], cloruro de 2-furoilo y benceno.

10

Punto de fusión: 183-187°C

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

15

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado | 65,58 | 7,20 | 8,11 |

EJEMPLO 8

Hidrocloruro de 1- $\beta$ -(m-metilfenil)propil-4-(2-furoil)piperazina.

20

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de 1- $\beta$ -(m-metilfenil)propil/piperazina [p.e. 137 - 145°C (2 mmHg), dihidrocloruro, p.f. 237°C], cloruro de 2-furoilo y benceno.

25

Punto de fusión: 170-174°C

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado | 65,44 | 6,95 | 8,22 |

30

EJEMPLO 9

Hidrocloruro de 1- $\beta$ -(p-etoxifenil)propil-4-(2-furoil)piperazina.

5 El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1- $\beta$ -(p-etoxifenil)propil/piperazina [p.e. 162 - 165°C (4 mmHg), dihidrocloruro, p.f. 232-239°C], cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 190-916°C

10 Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 63,40 | 7,18 | 7,38 |
| Encontrado | 63,19 | 7,16 | 7,33 |

EJEMPLO 10

15 Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-4-(5-metil-2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)piperazina, cloruro de 5-metil-2-furoilo y benceno.

20 Punto de fusión: 174-178°C

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado | 65,67 | 7,03 | 8,05 |

EJEMPLO 11

25 Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-4-(2-metil-3-furoil)piperazina.

30 El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)piperazina, cloruro de 2-metil-3-furoilo y

benceno.

Punto de fusión: 185-189°C.

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

|                  | C     | H    | N    |
|------------------|-------|------|------|
| 5      Calculado | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado       | 65,35 | 7,29 | 8,15 |

EJEMPLO 12

Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-4-(4-metil-3-furoil)piperazina.

10                      El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)-piperazina, cloruro de 2-metil-3-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 185-189°C.

15      Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 65,41 | 7,22 | 8,03 |
| Encontrado | 65,25 | 7,12 | 8,09 |

EJEMPLO 13

20      Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-4-(2,5-dimetil-3-furoil)-piperazina.

25                      El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)piperazina, cloruro de 2,5-dimetil-3-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 228-232°C.

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

|                   | C     | H    | N    |
|-------------------|-------|------|------|
| 30      Calculado | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado        | 66,33 | 7,49 | 7,96 |

EJEMPLO 14

Hidrocloruro de cis-1-(3-fenilpropil)-2,3-dimetil-4-(2-furoil)piperazina.

5 El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de cis-1-(3-fenilpropil)-2,3-dimetilpiperazina /p.e. 126-128°C (2 mm Hg), dipicrato, p.f. 227-228°C/, cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 160-162°C

10 Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2.HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado | 66,19 | 7,57 | 7,74 |

EJEMPLO 15

15 Hidrocloruro de trans-1- $\beta$ -(o-metilfenil)propil/-2,5-dimetil-4-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1- $\beta$ -(o-metilfenil)propil/-2,5-dimetilpiperazina /p.e. 130-140°C (4 mm Hg), dipicrato, p.f. 250-252°C/, cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 158 - 163°C.

20 Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2.HCl$

|              | C     | H    | N    |
|--------------|-------|------|------|
| 25 Calculado | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado   | 67,21 | 7,98 | 7,44 |

EJEMPLO 16

Hidrocloruro de trans-1- $\beta$ -(m-metilfenil)propil/-2,5-dimetil-4-(2-furoil)piperazina.

30 El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-

1- $\beta$ -(m-metilfenil)propil/-2,5-dimetilpiperazina /p.e.  
125-132°C (4 mm Hg), dipicrato, p.f. 245-248°C/, cloruro  
de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 184-187°C.

5

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado | 66,67 | 7,99 | 7,28 |

EJEMPLO 17

10

trans-1-(3-fenilpropil)-2,3-dimetil-4-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 3 a partir de una mezcla de trans-1-(3-fenilpropil)-2,3-dimetilpiperazina /p.e. 130 - 132°C (2 mmHg), dipicrato, p.f. 195-196°C/, cloruro de 2-furoilo y benceno.

15

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 73,59 | 8,03 | 8,58 |
| Encontrado | 73,75 | 8,31 | 8,45 |

20

EJEMPLO 18

Hidrocioruro de trans-1- $\beta$ -(o-metoxifenil)propil/-2,5-dimetil-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1- $\beta$ -(o-metoxifenil)propil/-2,5-dimetilpiperazina /p.e. 146 - 150°C (2 mmHg), dipicrato, p.f. 260-265°C/, cloruro de 2-furoilo y benceno.

25

Punto de fusión: 173 - 175°C.

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$

30

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 64,19 | 7,44 | 7,13 |
| Encontrado | 64,13 | 7,45 | 6,96 |

EJEMPLO 19

5 Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(o-metilfenil)propil/ $\sqrt{3}$ -3-metil-4-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1- $\sqrt{3}$ -(o-metilfenil)propil/ $\sqrt{3}$ -3-metilpiperazina (p.e. 120 - 10 125°C (2 mmHg), dipicrato, p.f. 245-250°C), cloruro de 2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 142-145°C.

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

|              | C     | H    | N    |
|--------------|-------|------|------|
| 15 Calculado | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado   | 66,09 | 7,51 | 7,62 |

EJEMPLO 20

Hidrocloruro de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(5-metil-3-furoil)piperazina.

20 El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetilpiperazina, cloruro de 5-metil-3-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 180 - 185°C.

25 Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado | 67,02 | 7,75 | 7,30 |

EJEMPLO 21

30 Hidrocloruro de trans-1- $\sqrt{3}$ -(o-metilfenil)propil/ $\sqrt{3}$ -2,5-

dimetil-4-(5-metil-3-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1-(3-(o-metilfenil)propil)-2,5-dimetilpiperazina, cloruro de 5-metil-3-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 149-152°C.

Análisis para  $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 67,59 | 7,99 | 7,17 |
| Encontrado | 67,58 | 8,04 | 7,04 |

EJEMPLO 22

Hidrocloruro de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(3-metil-2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetilpiperazina, cloruro de 3-metil-2-furoil y benceno.

Punto de fusión: 156-158°C.

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado | 67,00 | 7,83 | 7,42 |

EJEMPLO 23

Hidrocloruro de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(5-metil-2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetilpiperazina, cloruro de 5-metil-2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 164-167°C.

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado | 66,69 | 7,78 | 7,29 |

5

EJEMPLO 24

Hidrocloruro de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(2-metil-3-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetilpiperazina, cloruro de 2-metil-furoilo y benceno.

10

Punto de fusión: 168 - 171°C.

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado | 66,78 | 7,75 | 7,41 |

15

EJEMPLO 25

Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-3-metil-4-(5-metil-2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)-3-metilpiperazina, cloruro de 5-metil-2-furoilo y benceno.

20

Punto de fusión 134 - 136°C

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| Calculado  | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado | 66,25 | 7,61 | 7,56 |

25

EJEMPLO 26

Hidrocloruro de 1-(3-fenilpropil)-3-metil-4-(3-metil-2-furil)-

30

piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1-(3-fenilpropil)-3-metilpiperazina, cloruro de 3-metil-2-furoil y benceno.

Punto de fusión: 148 - 151°C.

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2.HCl$

|             | C     | H    | N    |
|-------------|-------|------|------|
| Calculado:  | 66,19 | 7,50 | 7,72 |
| Encontrado: | 66,32 | 7,58 | 7,69 |

EJEMPLO 27

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(o-metilfenil)propil-3-metil-4-(3-metil-2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 a partir de una mezcla de 1- $\sqrt{3}$ -(o-metilfenil)propil-3-metilpiperazina, cloruro de 3-metil-2-furoilo y benceno.

Punto de fusión: 173 - 176°C.

Análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_2.HCl$

|             | C     | H    | N    |
|-------------|-------|------|------|
| Calculado:  | 66,92 | 7,76 | 7,43 |
| Encontrado: | 66,70 | 7,84 | 7,33 |

EJEMPLO 28

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(m-clorofenil)propil-4-(2-furoil)piperazina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 2, a partir de una mezcla de 1- $\sqrt{3}$ -(m-clorofenil)propil/piperazina, cloruro de 2-furoilo y benceno. El punto de fusión es de 167-169°C.

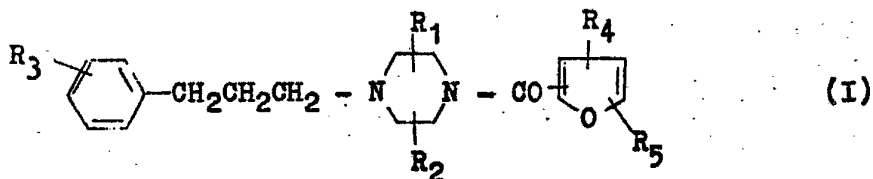
Análisis para  $C_{18}H_{21}N_2O_2Cl.HCl$

|             | C     | H    | N    |
|-------------|-------|------|------|
| Calculado:  | 58,54 | 6,00 | 7,59 |
| Encontrado: | 58,25 | 6,29 | 7,74 |

N O T A  
=====

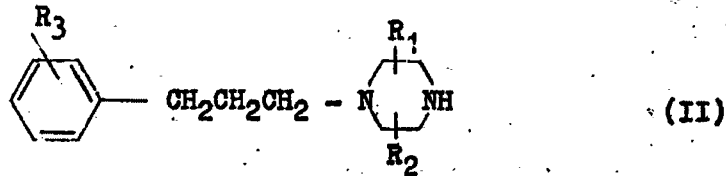
5. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteran su principio fundamental. También se hace constar que el  
10 invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Japón con los nos. y fechas siguientes: Sho 49-26067 de 6 de marzo de 1.974 y Sho 49.110709 de 26 de septiembre de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita  
15 Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3-FENILPROPIL)-4-FUROILPIPERAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

20 1.- Procedimiento para preparar 1-(3-fenilpropil)-4-furoilpiperazinas, de fórmula general:



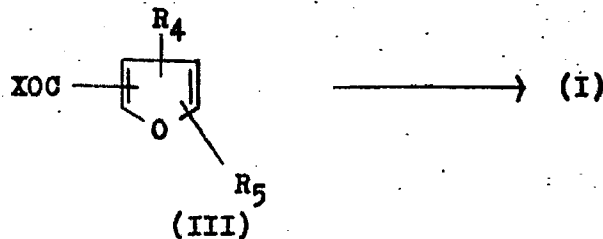
25 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

un grupo alcoxi inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar 1-(3-fenilpropil)-piperazinas de fórmula general:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente, con halogenuros de ácidos furancarboxílicos de fórmula general:

10



en la que  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

2.- Procedimiento para preparar 1-(3-fenilpropil)-4-furoilpiperazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 SET. 1975

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

20

A. GÓMEZ AGUDO Y MUÑOZ  
F. Firmado: L. García Fernández