

Concedido el Registro de <sup>(11)</sup> ~~señala~~ <sup>(21)</sup>  
 con los datos que figuran en la pre-  
 sente descripción y según el con-<sup>(22)</sup>  
 tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO

468.486

(10) A1

FECHA DE PRESENTACION

3-4-1978



ESPAÑA

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
14 100/77	4-4-1977	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co 7D	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
 1-~~3~~-(3,4,5-TRIMETOXIFENOXI)-2-HIDROXI-PROPI~~L~~-4-ARIL-  
 -PIPERAZINA"

(71) SOLICITANTE (S)

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER  
 (PAT/Dr.Stm-El 7134 PH)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Axel Kleemann, Dr. Vladimir Jakovlev, Dr. Klaus Thiemer y  
 Dr. Jürgen Engel

(73) TITULAR (ES)

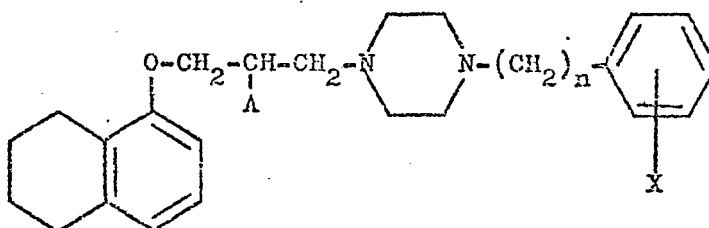
(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ  
 (P.-68.508)

jga

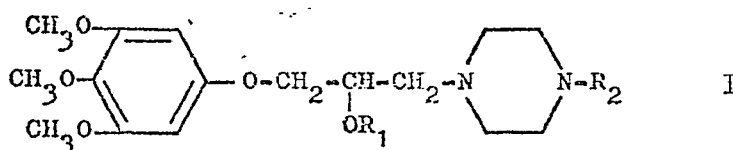
POOR  
 QUALITY

1 En la DE-OS 2 235 597 se describen compuestos hipotensores (reductores de la presión sanguínea) de la fórmula general



10 en la 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, hidroxilo, nitro, amino, acilamino o alcoholisulfonilamino y n significa los números 0, 1 ó 2, y sus sales.

15 La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general



25 en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical alcanóilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alquenoóilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un radical cicloalcoholcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un radical benzoóilo, un radical alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-benzoóilo, un radical nicotinoóilo, un radical tienilcarbonilo, un radical furilcarbonilo, un radical fenilacetilo, o un radical alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilacetilo y R<sub>2</sub> representa un radical fenilo, naf<sub>tilo</sub> o piridilo eventualmente sustituido con los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferen

1 -tes y significan hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bro-  
 mo, el grupo nitro, el grupo trifluorometilo, radicales  
 alcoholo  $C_1-C_6$ , radicales alcoxi  $C_1-C_6$ , radicales alcoholi-  
 tio  $C_1-C_6$ , radicales alcoholisulfonilo  $C_1-C_6$ , radicales al-  
 canoílo  $C_2-C_6$ , el grupo amino, grupos acilamino o grupos  
 5 aciloxi, pudiendo ser acilo en los dos grupos mencionados  
 últimamente en cada caso un radical acilo indicado para  
 $R_1$ , y sus sales.

Los radicales alcanóilo y alquenoílo pueden ser  
 rectos o ramificados. Los radicales alcanóilo constan es-  
 10 pecialmente de 2, 3 ó 4 átomos de carbono, y el grupo al-  
 quenoílo especialmente de 3, 4 ó 5 átomos de carbono. En  
 el caso del radical tienil carbonilo y furilcarbonilo pue-  
 de tratarse en cada caso del correspondiente radical tie-  
 nil-(2)-carbonilo o tienil-(3)-carbonilo o del radical fu-  
 15 ril-(2)-carbonilo o furil-(3)-carbonilo. En el caso del  
 radical alcoxifenilacetilo- $C_1-C_4$  o del radical alcoxi- $C_1-$   
 $C_4$ -benzoílo el radical fenilo puede estar sustituido 1,  
 2 ó 3 veces con los grupos alcoxi inferiores. Como grupo  
 alcoxi entra en consideración en este caso preferentemen-  
 20 te el grupo metoxi.

Los radicales alcoholo, alcoxi, alcoholitio y al-  
 cohilsulfonilo pueden ser rectos o ramificados en cada ca-  
 so en lo que se refiere a los correspondientes grupos al-  
 cohilo. Ejemplos de éstos son: metilo, etilo, propilo, iso-  
 25 propilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ter-  
 -butoxi, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, metilsul-  
 fonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo. Ejemplos del grupo  
 acilamino son: grupo acetamino, grupo benzoilamino. Si  $R_2$   
 30 es un radical naftilo, puede tratarse del radical naftilo-

1 --(1) o naftilo-(2), pudiendo estar sustituido este radical naftilo en ambos anillos con los radicales  $R_3$  y  $R_4$ . Sin embargo el anillo de naftilo está sustituido preferentemente en el anillo de 6 miembros no unido con el anillo de piperazina.

5 Si  $R_2$  es un anillo de piridilo, éste puede estar unido con el anillo de piperazina en posición 2, 3 ó 4.

$R_1$  es por ejemplo hidrógeno o un radical alcanoilo con 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

10 Si  $R_2$  es un radical fenilo o piridilo, los sustituyentes  $R_3$  y/o  $R_4$  se encuentran preferentemente en la posición que está contigua a la posición de unión de  $R_2$  con el anillo de piperazina.

15 Preferentemente  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es un radical alcoxi  $C_1-C_4$  fenilo (por ejemplo metoxifenilo, etoxifenilo), un radical hidroxifenilo, un radical aminofenilo, un radical alcanoil  $C_2-C_4$ -aminofenilo (por ejemplo acetilaminofenilo, propionilaminofenilo) o un radical alcanoilo  $C_2-C_4$ -oxifenilo (por ejemplo acetoxifenilo, propioniloxifenilo) estando estos sustituyentes en la posición orto o para, especialmente en la posición orto.

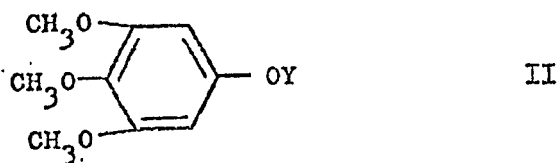
20 Los nuevos compuestos son farmacodinámicamente activos y poseen por ejemplo un marcado efecto antiagresivo así como propiedades neurolépticas, faltando o estando presentes efectos anticonvulsivos e hipnóticos sólo en grado pequeño. Además poseen efectos antipiréticos e inhibidores de edemas. A la invención le incumbe por tanto la misión de poner a disposición compuestos con propiedades farmacodinámicas favorables, que puedan ser empleados como medicamentos.

30

1 Frente a esto los derivados de  $\square$ 3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(1)-oxipropil)-piperazina, descritos en la DE-OS 2.235.597, poseen propiedades hipotensoras (reductoras de la presión sanguínea) y por consiguiente antihipertensoras. A diferencia de esto, los compuestos  
 5 según la invención no tienen ningún efecto reductor de la presión sanguínea o sólo uno pequeño.

La preparación de los compuestos según la invención se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10



con un compuesto de la fórmula

15



20

siendo Y y Z diferentes en cada caso y significando hidrógeno o el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_1)-\text{CH}_2-\text{V}$  y siendo V cloro, bromo o yodo o, si  $\text{R}_1$  es hidrógeno, se puede formar juntamente con este grupo hidroxilo también el anillo óxido de etileno y se reduce eventualmente uno o dos grupos nitro para formar grupos amino y/o se acilan los compuestos obtenidos con un ácido o un derivado de ácido correspondiente al radical  $\text{R}_1$ .

25

30

El procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención puede realizarse con o sin disolventes a temperaturas comprendidas entre 20 y 200° C, preferentemente entre 50 y 150° C. Como disolventes o agen

1 tes dispersantes entran en consideración por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno, xileno; cetonas alifáticas, tales como por ejemplo acetona, metiletilcetona; hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloruro de metileno; éteres alifáticos, tales como por ejemplo butiléter; éteres cíclicos, tales como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano; sulfóxidos, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido; amidas terciarias de ácidos, tales como por ejemplo dimetilformamida, N-metil pirrolidona; alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, isopropanol, alcoholamílico, ter-butanol; hidrocarburos cicloalifáticos, tales como ciclohexano y similares. También pueden emplearse mezclas acuosas de los mencionados disolventes. Con frecuencia se trabaja a la temperatura de reflujo de los disolventes o agentes dispersantes empleados. En general se hacen reaccionar los componentes de reacción en cantidades equimolares. Sin embargo puede ser conveniente eventualmente utilizar el compuesto de la fórmula III, si Z es un átomo de hidrógeno, en exceso (por ejemplo de 0,5 moles). Eventualmente la reacción puede realizarse también en presencia de agentes fijadores de ácidos, tales como carbonatos de metales alcalinos (carbonato de potasio, carbonato de sodio), hidróxidos de metales alcalinos o aminas terciarias (por ejemplo trietilamina). Esto último vale especialmente, cuando se utilizan compuestos en los que V significa un átomo de halógeno.

Si un compuesto de la fórmula II se utiliza como sustancia de partida, en que Y es hidrógeno, este compuesto puede utilizarse también en forma de una sal metálica, espe

1 cialmente de una sal de metal alcalino (sal sódica o potásica por ejemplo). Esto vale especialmente, cuando en el otro componente de reacción III en el grupo  $Z = -\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{OR}_1)-\text{CH}_2$  V el símbolo V es un átomo de halógeno.

5 En la realización de la reacción, como compuesto de partida de óxido de etileno, en lugar del compuesto de óxido de etileno, puede utilizarse también la correspondiente halogeno-hidrina o una mezcla de estos dos compuestos (producto bruto de síntesis).

10 En los productos obtenidos pueden transformarse grupos amino y/o hidroxilo presentes así como el grupo hidroxilo secundario en posición central mediante acilación (introducción del radical acilo- $R_1$ ) es decir tratamiento con ácidos de la fórmula  $R_1\text{OH}$ , en la que  $R_1$ , además de hidrógeno, tiene los significados indicados o mediante tratamiento con los correspondientes derivados de ácidos capaces de reaccionar.

Como correspondientes derivados de ácidos entran especialmente en consideración compuestos de la fórmula



en que W significa cloro, bromo o yodo, el grupo  $-\text{N}(\text{H})_2$ , un grupo de la fórmula  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$  o un grupo de la fórmula  $-\text{OSO}_3\text{H}$ ,  $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OR}')_2$ ,  $-\text{O}-\text{As}(\text{OR}')_2$  o  $-\text{OCO}-\text{R}''$ . En este caso  $\text{R}'$  significa un radical alcoholilo o en el caso de  $-\text{OR}'$  o  $-\text{SR}'$  significa por ejemplo también un radical fenilo, un radical para-nitrofenilo, un radical cianometilo o un radical carboximetilo;  $\text{R}''$  puede significar un radical alcoholilo recto o ramificado, un radical alcoxi, un radical fenoxi, un radical carbobenzoxi o también el radi

1 cal  $R_1$ . También pueden emplearse cetenas alifáticas  $C_{2-6}$   
como agentes de acilación. Se emplean especialmente como  
agentes de acilación los derivados de ácidos de la fórmula IV, en los que W es cloro o bromo. Si  $R'$  ó  $R''$  significan radicales alcohilo o radicales alcoxi, éstos son preferentemente de peso molecular bajo y constan de 1 a 6 átomos de carbono.

5 La acilación puede efectuarse por ejemplo en disolventes o agentes de suspensión inertes, tales como agua, alcoholes alifáticos inferiores, cetonas alifáticas inferiores, dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno, a  
10 temperaturas comprendidas entre 0 y 200° C. Eventualmente se trabaja con adición de un agente fijador de ácidos, tal como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos (carbonato de potasio), bicarbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, aminas terciarias (por ejemplo trialcoholaminas, piridina) o alcoholatos de metales alcalinos (etilato de sodio).

20 Se puede proceder también transformando primeramente, en el compuesto que se ha de hacer reaccionar, los grupos a acilar (grupo hidroxilo, grupo amino) en el correspondiente compuesto de metal alcalino, haciéndolos reaccionar en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con un metal alcalino, hidruros o amidas de metales alcalinos (especialmente sodio o compuestos de sodio) a temperaturas comprendidas entre 0 y 150° C, y a continuación añadiendo el agente acilado.

25 Si se emplea el ácido libre de la fórmula  $R_1OH$ , se requiere su activación por medio de la presencia de  
30

1 agentes de condensación, tales como diciclohexilcarbodiimida, bis-alcoholamidas de ácido sulfuroso (por ejemplo  $\text{SO} \left[ \text{N} (\text{CH}_2)_2 \right]_2$ ), N,N'-carbonildiimidazol etcétera (Organic Reactions, volumen 12, 1962, páginas 205 y 239).

5 En lugar de los citados agentes de acilación pueden emplearse también otros agentes químicamente equivalentes, usuales en la química, (véase por ejemplo también: L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley e hijos, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1º, páginas 1303-4 y volumen 2º, página 471). Evidentemente grupos acilo  
10 presentes en los compuestos obtenidos pueden separarse nuevamente también de manera conocida, por ejemplo con álcali acuoso o lejía alcalina alcohólica (por ejemplo KOH metanólico) o eventualmente también por medio de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en  
15 solución alcohólica o acuosa-alcohólica a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C.

Para la reducción de uno o incluso de dos grupos nitro entra en consideración especialmente la hidrogenación catalítica. Como catalizadores entran en consideración por  
20 ejemplo: Níquel Raney, metales nobles, tales como paladio y platino así como compuestos de ellos, con y sin soporte, tales como por ejemplo sulfato de bario, sulfato de calcio, etcétera. Se recomienda efectuar la hidrogenación del grupo nitro a  
25 temperaturas comprendidas entre 20 y 80°C y con una presión de aproximadamente 5 a 50 atmósferas manométricas en un disolvente, por ejemplo alcoholes, dioxano, tetrahidrofurano etcétera. Para el aislamiento subsiguiente de los  
30 compuestos reducidos puede ser ventajoso en algunos casos

añadir al comienzo, a la mezcla hidrogenante, agentes desecantes, tales como sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidros.

Sin embargo, la reducción puede realizarse también con hidrógeno nascente, por ejemplo zinc/ácido clorhídrico, estaño/ácido clorhídrico, hierro/ácido clorhídrico o con sales de sulfuro de hidrógeno en alcohol/agua a aproximadamente 70 hasta aproximadamente 120° C o con aluminio activado en éter que contiene agua a 20 hasta 40° C o con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico.

Los compuestos según la invención se obtienen generalmente como racematos. Los antípodos ópticamente activos se obtienen empleando sustancias de partida ópticamente activas o mediante desdoblamiento de racematos por medio de las sales de ácidos ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido L-(+)-tartárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido (-)-O,O'-di-paratoluoil-L-tartárico, ácido (+)-O,O'-di-para-toluoil-D-tartárico, ácido (+)-canfo-10-sulfónico y otros.

Los compuestos de la fórmula general I pueden transformarse en las sales según métodos conocidos. Como aniones para estas sales entran en consideración los radicales de ácidos conocidos y que pueden emplearse terapéuticamente. Ejemplos de tales ácidos son:  $H_2SO_4$ , ácido fosfórico, hidrácidos halogenados, ácido etilendiamintetraacético, ácido sulfámico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido metansulfónico, ácido guayazulensulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido as

1 córbito, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido acético,  
ácido propiónico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido  
cítrico, ácido acetaminoacético, ácido oxietansulfónico.

5 A partir de las sales de los compuestos pueden  
prepararse de manera usual nuevamente las bases libres,  
por ejemplo mediante tratamiento de una solución en un  
agente orgánico, tal como alcoholes (metanol) con carbona-  
to de sodio o lejía de sosa.

10 Los compuestos según la invención son adecuados  
para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las  
composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener  
uno o varios de los compuestos según la invención o tam-  
bién mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéu-  
ticamente eficaces. Para la producción de los preparados  
farmacéuticos pueden emplearse los usuales excipientes far-  
15 macéuticos y sustancias auxiliares. Los medicamentos pue-  
den administrarse por vía enteral, parenteral, oral o per-  
lingual. Por ejemplo la administración puede efectuarse en  
forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, suposito-  
rios, ungüentos, jaleas, cremas, polvos, líquidos, polvos  
20 para espolvorear o aerosoles. Como líquidos entran en con-  
sideración por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas  
o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas  
u oleosas inyectables.

25 Compuestos de partida de la fórmula III, en que  
Z significa el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ , pueden obtenerse  
por ejemplo de manera usual mediante reacción de epiclora-  
hidrina o epibromhidrina con la correspondiente piperazi-  
na, que contiene el radical R en posición 4, en alcohol,  
30 preferentemente metanol, con adición de aproximadamente 5%

1 de agua a 10° C. El tiempo de reacción asciende por ejemplo a 1/2 horas. A continuación se calienta a 30 hasta 40° C y se agita durante 5 horas.

La proporción de piperazina a la hidrina asciende por ejemplo a 1 : 1 - 1 : 5, preferentemente a 1 : 1 - 5 : 1: 2. El contenido de agua puede estar entre 1 y 10%, preferentemente entre 2 y 6%.

En los compuestos obtenidos de esta manera puede introducirse mediante acilación con un compuesto R W, en las condiciones ya indicadas, el radical R . De la misma manera es posible también la introducción de R en compuestos de partida de la fórmula II, en la que Y es el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{V}$ .

Los demás compuestos de partida son conocidos.

#### 15 Ejemplo 1

(±)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina.

12 g (0,05 moles) de 3,4,5-trimetoxifenoxi-glicidiléter se hacen hervir a reflujo durante 5 horas con 9,6 g (0,05 moles) de 1-(2-metoxifenil)-piperazina en 100 ml de isopropanol. Después de esto se separa por destilación la mayor parte del disolvente y el residuo se trata con HCl isopropanólico en exceso y el diclorhidrato de la 1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina se precipita mediante adición de dietiléter. Se obtienen 18,4 g (73 % de la teoría) como sustancia cristalina incolora, punto de fusión del diclorhidrato 196 a 197° C.

30 El 3,4,5-trimetoxifenoxi-glicidiléter se prepara

1 por ejemplo como sigue:

En un reactor adecuado con un dispositivo para la separación azeotrópica de agua se calientan a ebullición 18,4 g (0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxifenol con 37 g (0,4 moles) de epiclorhidrina y en el espacio de 30 minutos se añaden gota a gota 10 g (0,1 moles) de lejía de soda al 40%, separándose al mismo tiempo el agua azeotrópicamente. Después de terminada la adición de la lejía de soda se hace reaccionar posteriormente todavía durante una hora a temperatura de ebullición, se diluye con aproximadamente 100 ml de tolueno y se separa mediante filtración del NaCl separado. El filtrado se fracciona primeramente a presión normal, a continuación en vacío. El 3,4,5-trimetoxifenoxiglicidiléter se obtiene como aceite incoloro con punto de ebullición<sub>1,0</sub> = 175 a 180° C.

15 Rendimiento: 19,2 g, correspondientes a 80% de rendimiento, referido a trimetoxifenol.

El procedimiento para la preparación del producto de procedimiento puede realizarse también como sigue: 0,05 moles de (3,4,5-trimetoxi)-fenolato sódico se calientan a ebullición a reflujo durante 8 horas con 0,05 moles de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina-(preparada mediante reacción de 1-(2-metoxifenil)-piperazina con epiclorhidrina)- en 50 ml de dioxano. Después del enfriamiento se separa por filtración el NaCl precipitado y el filtrado se concentra. El residuo se trata con ácido clorhídrico isopropanólico y éter y la sustancia sólida cristalina se recrystaliza en metanol. Se obtienen 8,2 g (32 % de la teoría) de  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-metoxifenil)-piperazina

30

03048

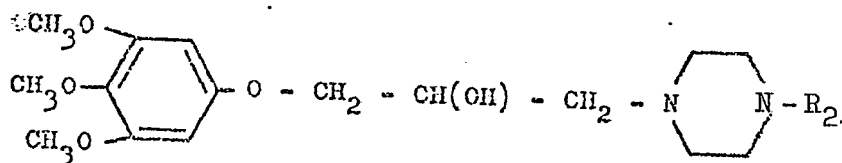
1 como diclorhidrato con punto de fusión de 194 a 196° C.

Otra posibilidad para la realización del procedimiento es la siguiente:

Una mezcla de 0,05 moles de bromuro de 3-(3,4,5-trimetoxi-  
 5 fenoxi)-2-hidroxi-propilo, 0,05 moles de 1-(2-metoxifenil)-  
 -piperazina y 0,06 moles de trietilamina en 100 ml de tolueno  
 no se calientan a ebullición a reflujo durante 5 horas. Después  
 de esto se separa por filtración el bromuro de trietil-  
 amonio precipitado y se concentra el filtrado. El residuo  
 se recoge en un poco de isopropanol y se precipita con ácido  
 10 clorhídrico isopropanólico y éter el diclorhidrato de  
 (±)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-(2-  
 -metoxifenil)-piperazina. Después de recristalización en  
 metanol se obtienen 10,1 g del compuesto puro (40% de la  
 teoría), punto de fusión 195 a 197° C.

15 De manera análoga a como está descrito en el primer  
 párrafo del ejemplo 1, a partir en cada caso de 0,05 moles  
 de 3,4,5-trimetoxifenoxi-glicidiléter y 0,05 moles de  
 un compuesto de la fórmula III se obtienen los compuestos  
 de la fórmula

20



25

expuestos en la tabla 1:

-----

-----

-----

Tabla 1

Ejemplo Numero	Componente de partida de la fórmula III	R <sub>2</sub> en la fórmula precedente	Punto de fusión	Rendimiento % de la teo- ria
2	1-fenil-piperazina	Fenilo	187 - 188 <sup>**</sup> )	65
3	1-(4-fluor-fenil)-piperazina	4-fluor-fenilo	202 - 203 <sup>*</sup> )	74
4	1-(2-cloro-fenil)-piperazina	2-Cloro-fenilo	193 - 195 <sup>*</sup> )	72
5	1-(3-cloro-fenil)-piperazina	3-Cloro-fenilo	172 - 173 <sup>*</sup> )	68
6	1-(4-cloro-fenil)-piperazina	4-Cloro-fenilo	199 - 201 <sup>**</sup> )	79
7	1-(3-metoxi-fenil)-piperazi- na	3-metoxi-fenilo	202 - 204 <sup>**</sup> )	82
8	1-(4-metoxi-fenil)-piperazi- na	4-metoxi-fenilo	208 - 210 <sup>**</sup> )	74
9	1-(2-etoxi-fenil)-piperazina	2-etoxi-fenilo	198 - 200 <sup>*</sup> ) (descomposición)	64
10	1-(2-metilmercapto-fenil)-pi- perazina	2-metilmercapto- -fenilo	183 - 185 <sup>*</sup> )	69
11	1-(2-metil-fenil)-piperazina	2-metil-fenilo	198 - 199 <sup>*</sup> )	54
12	1-(3-metil-fenil)-piperazina	3-metil-fenilo	189 - 192 <sup>**</sup> )	68

Ejemplo Numero	Componente de partida de la fórmula III	R <sub>2</sub> en la fórmula precedente	Punto de fusión	Rendimiento % de la teo- ría
13	1-(3,4-dimetil-fenil)-pipe- razina	3,4-dimetil-fenilo	186 - 188 <sup>**</sup> )	80
14	1-(2,6-dimetil-fenil)-pipe- razina	2,6-dimetil-fenilo	228 - 230 <sup>*</sup> )	71
15	1-(4-acetil-fenil)-piperazina	4-acetil-fenilo	137 - 138 (base)	58
16	1-(2-trifluormetil-fenil)- piperazina	2-trifluormetil-fe- nilo	205 - 206 <sup>*</sup> )	52
17	1-(3-trifluormetil-fenil)- piperazina	3-trifluormetil-fe- nilo	169 - 172 <sup>**</sup> )	69
18	1-naftil-(1)-piperazina	Naftilo-(1)	242 - 245 <sup>*</sup> )	61
19	1-piridil-(2)-piperazina	Piridilo-(2)	222 - 224 <sup>**</sup> )	47
20	1-(2-hidroxi-fenil)-piperazina	2-hidroxi-fenilo	131 (base)	61
21	1-(2-nitro-fenil)-piperazina	2-Nitro-fenilo	198 <sup>*</sup> )	55

\* ) monoclóhidrato      \*\* ) diclorhidrato

1 Ejemplo 22

(±)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-(nicotinoiloxi)-propil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina.

5 13,0 g (0,03 moles) de (±)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina se disuelven juntamente con 3,34 g de trietilamina (0,033 moles) en 80 ml de benceno anhidro y en el espacio de 30 minutos se mezcla con una solución de 4,67 g (0,033 moles) de cloruro de ácido nicotínico en 50 ml de benceno anhidro. Se agita posteriormente todavía durante 2 horas a temperatura ambiente y se calienta finalmente la mezcla todavía durante 10 1 hora a 70 hasta 80° C. Después del enfriamiento la mezcla se extrae por agitación varias veces con agua, se lava posteriormente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y con agua, y se seca la fase bencénica con sulfato de magnesio y se concentra. El 15 residuo sólido se recoge en dioxano. Después de adición de ácido clorhídrico isopropanólico en exceso y de éter se obtienen 13,0 g (67 % de la teoría) del compuesto mencionado anteriormente como triclorhidrato (cristales incoloros).  
20 Punto de fusión 187 a 192° C (Descomposición).

Ejemplo 23

(±)-1-{3-[3,4,5-trimetoxifenoxi]-2-[(3,4,5-trimetoxi)-benzoiloxi]-propil}-4-(2-metoxifenil)-piperazina  
25 (±)-1-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina se hace reaccionar análogamente al ejemplo 20 con cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo en presencia de trietilamina. El producto de reacción se obtiene como diclorhidrato de punto de fusión de 193 a 195° C  
30

1 (con descomposición). Rendimiento 38 %.

Ejemplo 24

5  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-acetamidofenil)-piperazina.

4 g de  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi-2-hidroxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-aminofenil)-piperazina (monoclorhidrato) se disuelven en 200 ml de dioxano y se mezclan con 10 ml de trietil amina. Después de esto se añaden gota a gota con agitación a -5° C 0,9 ml de cloruro de acetilo. Después de reacción posterior durante 2 horas a temperatura ambiente se filtra la solución y se retira el disolvente a presión reducida. Mediante cromatografía de columna en seco sobre gel de sílice (agente eluyente éter-acetato de etilo = 1 : 1) se aísla el compuesto deseado. La recristalización se efectúa en acetona-éter.

15 Rendimiento: 50 %. Punto de fusión 128 a 130° C.

Como producto secundario menos polar, que puede convertirse en producto principal mediante aumento de la cantidad de cloruro de acetilo, se obtiene  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-acetoxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-acetamido-fenil)-piperazina. Punto de fusión 54° C.

Ejemplo 25

25  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-acetoxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-acetoxi-fenil)-piperazina.

6 g (0,0143 moles) de  $(\pm)$ -1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{7}$ -4-(2-hidroxi-fenil)-piperazina y 2,9 g (0,0286 moles) de trietilamina se disuelven en 80 ml de

1 -cloruro de metileno absoluto y se mezclan a 0°C gota a go-  
ta con una solución de 2,24 g (0,0286 moles) de cloruro de  
acetilo en 20 ml de cloruro de metileno absoluto. La mez-  
cla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura am-  
biente y el clorhidrato de trietilamina precipitado se se-  
5 para por filtración. A continuación el disolvente se sepa-  
ra por destilación en vacío y el residuo se recristaliza  
en éter/éter de petróleo. Rendimiento: 57 %. Punto de fu-  
sión 70° C.

10 Ejemplo 26

(±)-1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -4-(2-  
-aminofenil)-piperazina

6 g (0,0124 moles) de (±)-1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-  
15 -hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -4-(2-nitro-fenil)-piperazina se disuelven  
en 300 ml de metanol y se hidrogenan a temperatura ambien-  
te y en presencia de 0,5 g de Pd-C (al 10%). Después de se-  
parar por filtración el catalizador y eliminar el disolven-  
te en vacío se recristaliza en etanol.

20 Rendimiento: 94 %. Punto de fusión del monoclóridato:  
181 a 183° C.

Ejemplo del desdoblamiento de racematos

25 (+)-1- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -4-(2-  
-metoxifenil)-piperazina (base = compuesto 1a) y (-)-1-  
- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -4-(2-meto-  
xifenil)-piperazina (base = compuesto 1b).

4,32 g (0,005 moles) del compuesto racémico preparado se-  
gún el ejemplo 1 se disuelven en caliente en 80 ml de ace-

30

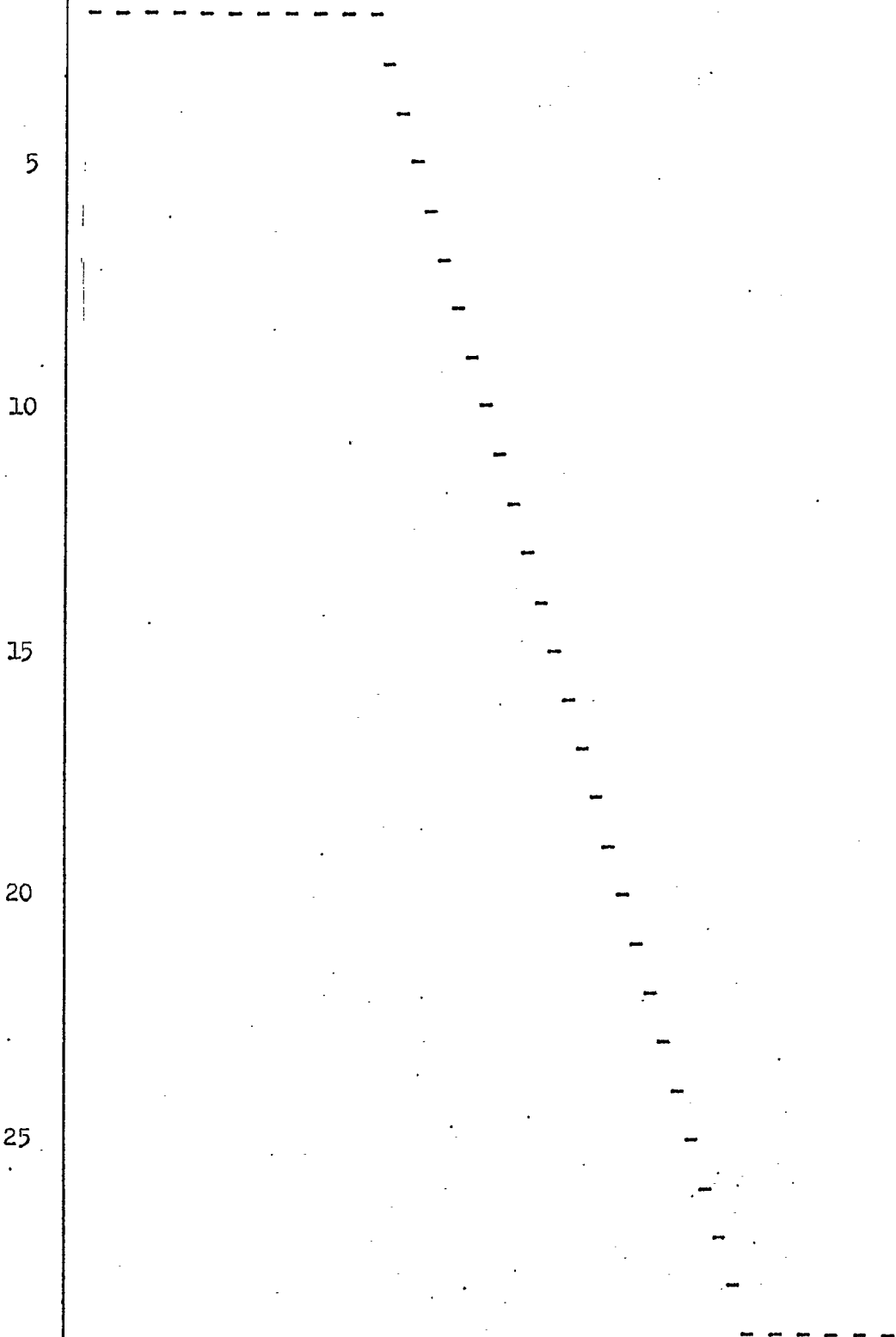
03048

1 tato de butilo y a 80° C, con agitación buena, 4,04 g  
 (0,005 moles) de ácido (-)-di-para-toluoil-I-tartárico se  
 añaden en porciones, precipitándose ya la pareja de sales  
 levóginas diastereoisómeras. A continuación se calienta  
 todavía durante 10 minutos a 110°C, se enfría a 80°C y se  
 5 separa el precipitado por filtración. La pareja de sales  
 se recrystaliza en acetona-dimetilformamida- bencina  
 ( $[\alpha]_D^{20}$  - 48,6° ; 1% en dimetilformamida) y a continua-  
 ción se desdobra mediante tratamiento con amoníaco concen-  
 trado. La base se extrae con éter y el extracto se concen-  
 10 tra. El residuo sólido se recrystaliza en isopropanol: la  
 base la cristales incoloros, punto de fusión 103 a 104° C;  
 $[\alpha]_D^{20} \div 7,2$  (concentración 2% en CH<sub>3</sub>OH). Mediante disolu-  
 ción de la base en metanol y mezclado con ácido clorhídri-  
 co isopropanólico y éter se obtiene el diclorhidrato del  
 15 compuesto la en forma de cristales incoloros, punto de fu-  
 sión 189 a 193° C;  $[\alpha]_D^{20}$  11,4° (concentración = 2 % en  
 CH<sub>3</sub>OH).

3 El filtrato de la precipitación de la pareja de  
 sales, que contiene la pareja de sales diastereoisómeras  
 20 dextróginas, se concentra en el evaporador de rotación, el  
 residuo viscoso se suspende en agua, se mezcla con amoníaco  
 concentrado y se extrae desde éste la base con éter. La  
 solución éterea se seca y se concentra, y el residuo sólido  
 se recrystaliza en isopropanol; base lb, cristales inco-  
 25 loros, punto de fusión 100-101°C;  $[\alpha]_D^{20}$  - 5,8° (concentra-  
 ción = 2 % en CH<sub>3</sub>OH).

Mediante solución de la base en metanol y trata-  
 miento con ácido clorhídrico isopropanólico y éter se ob-  
 tiene el diclorhidrato del compuesto lb en forma de cris-

1 tales incoloros, punto de fusión 182 a 187° C;  $\left[\alpha\right]_D^{20} + 11,0^\circ$  (concentración = 2 % en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



30  
03048

1

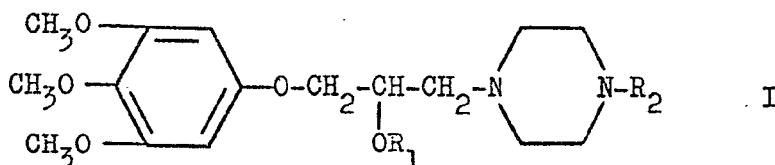
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-2-hidroxipropil-4-aryl-piperazina de la fórmula general

10



15

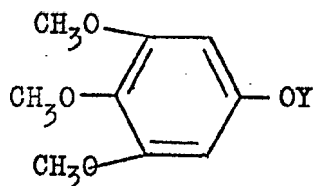
en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcanoilo  $C_2-C_6$ , un radical alquenoilo  $C_3-C_6$ , un radical cicloalcoholcarbonilo  $C_3-C_6$ , un radical benzoilo, un radical alcoxi- $C_1-C_4$ -benzoilo, un radical nicotinoilo, un radical tienilcarbonilo, un radical furilcarbonilo, un radical fenilacetilo o un radical alcoxi- $C_1-C_4$ -fenilacetilo y  $R_2$  representa un radical fenilo, naftilo o piridilo sustituido eventualmente con los radicales  $R_3$  y  $R_4$ , los radicales  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, el grupo nitro, el grupo trifluorometilo, radicales alcoholo  $C_1-C_6$ , radicales alcoxi  $C_1-C_6$ , radicales alcoholtio  $C_1-C_6$ , radicales alcohol sulfonilo  $C_1-C_6$ , radicales alcanoilo  $C_2-C_6$ , el grupo amino, grupos acilamino o grupos aciloxi, pudiendo ser acilo en los dos grupos mencionados en último lugar, en cada caso un radical acilo indicado para  $R_1$  y sus sales, que se

20

25

30

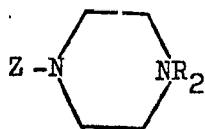
1 caracteriza porque un compuesto de la fórmula



II

5

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



III

10

siendo Y y Z en cada caso diferentes y significando hidrógeno o el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_1)-\text{CH}_2-\text{V}$ , y V es cloro, bromo o yodo o si  $\text{R}_1$  es hidrógeno, puede formar juntamente con este grupo hidroxilo también el anillo de óxido de etileno y eventualmente uno o dos grupos nitro se reducen para formar grupos amino y/o los compuestos obtenidos se acilan con un ácido o derivado de ácido correspondiente al radical  $\text{R}_1$ .

15

20

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, que se caracteriza porque el compuesto obtenido se transforma en sus sales por adición de ácido.

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-[3-(3,4,5-TRIMETOXIFENOXI)-2-HIDROXI-PROPILO]-4-ARIL-PIPERAZINA".

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

30

1

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

Madrid, 12. ABR. 1978

P.A.

5

Alberto de Elzaburu  
For Podes.



10

15

20

25