

319209



MOSE

319209

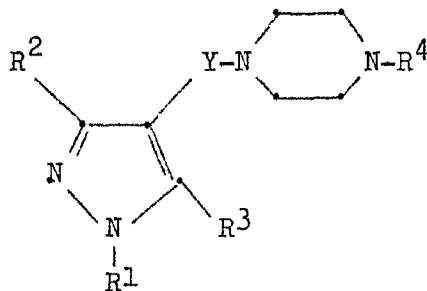
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(OMEGA-PIPERAZIN-
ZINCALQUIL)-PIRAZOLES", a favor de la firma alemana
E. MERCK A.G., domiciliada en Darmstadt (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que los 4-(piperazinoalkil)-pirazo-
les de la fórmula



POOR
QUALITY



319209

en la que

- R¹ significa H, alquilo con 1-4 átomos de carbono, aralkilo con 7-10 átomos de carbono o Ar,
5. R² significa H o alquilo con 1-4 átomos de carbono,
- R³ significa H o alquilo con 1-4 átomos de carbono,
10. R⁴ significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueno con 5-7 átomos de carbono, aralkilo con 7-10 átomos de carbono, Ar o un radical heterocíclico de cinco o seis miembros, con en total 3-10 átomos de carbono, eventualmente condensado con un anillo bencénico y/o eventualmente sustituido mediante 1-3 grupos alquilo o alcoxi inferiores,
15. Ar significa arilo, con un total de 6-12 átomos de carbono sustituido eventualmente mediante 1-3 grupos alquilo inferiores, alcoxi inferiores, fenilo, hidroxilo, alquilmercapto inferiores o trifluorometílico o átomos de halógeno o un grupo metilendioxi, y
20. Y significa un radical de hidrocarburo de cadena rectilínea o ramificada, con 1-10 átomos de carbono,
- 25.

= 3 =

319209



así como sus sales de adición de ácido poseen propiedades vari-
liosas farmacológicamente. En primer lugar están presentes
acciones contra el sistema nervioso, en especial potencia
anestésica, sedante, tranquilizante, hipnótica y narcótica.

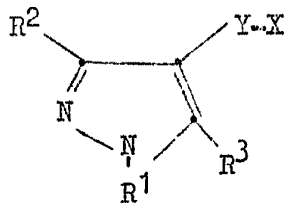
5. Además también se observó en compuestos aislados, propiedades
hipotensivas, analgésicas, antiflogísticas y/o anestésicas
locales.

En comparación al REVONAL (2-metil-3-o-tolil-

10. 4(3H)-quinazolina), por ejemplo el 4-3-(N'-fenilpiperazino)-
-propil-7-pirazol (Ia) y el 4-2-(N'-fenilpiperazino)-etil-7-
-pirazol (Ib) muestra en dosis orales a ratas, ya en dosis
25 veces inferiores que aquélla, potenciación igualmente
fuerte sobre la narcosis de Hexobarbital. En dosis orales
actúa Ia en los gatos en dosis 10 veces inferiores, en
15. forma sedante e hipnótica igualmente fuerte que REVONAL,
en los simios en dosis 5 veces inferiores, en forma sedante
y tranquilizante, igualmente fuerte que REVONAL. Además
Ia y Ib fueron bien tolerables en estos ensayos.

20. El objeto de la invención es un procedimiento para
la preparación de los 4-(piperazinoalkil)-pirazoles de
la fórmula I, así como sus sales de adición de ácido, carac-
terizado porque un compuesto de la fórmula II

25.



II



= 4 =

319209

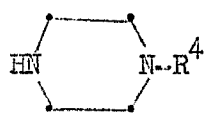
en la que

X significa Cl, Br, J. OH, aciloxi, alkilsulfoni-
loxi o alcoxi con, en cada caso, 1-6 átomos de
carbono o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de
carbono,

5.

se trata con un compuesto de la fórmula III

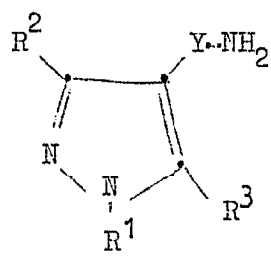
10.



III

o porque un compuesto de la fórmula IV

15.

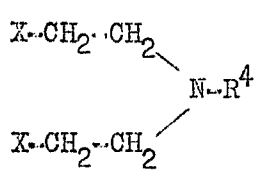


IV

20.

se trata con un compuesto de la fórmula V

25.



V

= 5 =



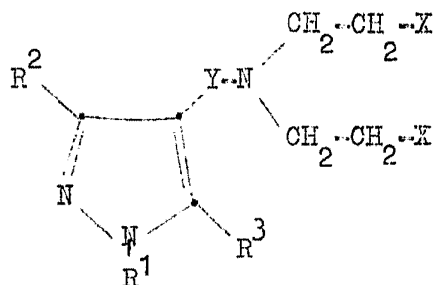
319209

en la que

los dos grupos X también pueden significar juntos,
un átomo de oxígeno,

o por un compuesto de la fórmula

5.



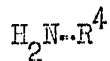
10.

en la que

los dos grupos X también pueden significar juntos,
un átomo de oxígeno,

15.

se trata con un compuesto de la fórmula VII



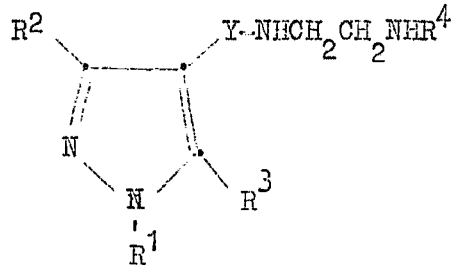
VII



= 6 = 319209

o porque un compuesto de la fórmula VIII

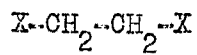
5.



VIII

10.

se trata con un compuesto de la fórmula IX

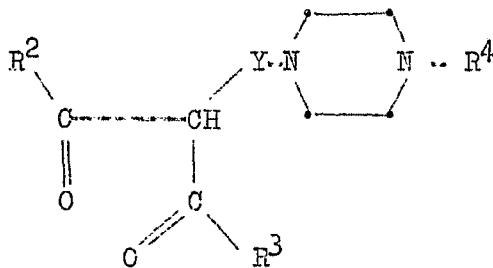


IX

15.

o porque un compuesto de la fórmula X

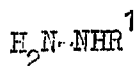
20.



X



se trata con un compuesto de la fórmula XI



XI

5. o porque un compuesto de la fórmula I, en la que están presentes adicionalmente uno o varios grupos sustituibles por hidrógeno y/o varias veces enlaces -C-C-, se trata con agentes que ceden hidrógeno

10. Y porque eventualmente un compuesto de la fórmula I se transforma mediante tratamiento con ácido en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente o porque se pone en libertad, de su sal de adición de ácido, una base de la fórmula I.

En las fórmulas II a XI, R^1 a R^4 , Ar, X e Y tienen la significación indicada.

15. Como grupos alquílicos en los radicales R^1 a R^4 y Ar pueden entrar en consideración: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, además butilo secundario, y terciobutilo. R^4 puede además significar, por ejemplo n-amilo, isoamilo, 2-metilbutilo-(1), pentilo-(2), pentilo-(3), 3-metilbutilo-(2), neopentilo, terciamilo, n-hexilo, isohexilo,
20. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohepten-(1)-ilo, ciclohexen-(2)-ilo o ciclohexen-(3)-ilo.



Como grupos aralíficos en los radicales R^1 y R^4 son de citar por ejemplo: bencilo, o-, m- y p-metilbencilo, 1- y 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo.

- Como radicales heterocíclicos pueden aparecer por ejemplo: 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-pirimidinilo, 2-benzimidazolilo, 2-benzoxazolilo, pirazinilo, 3-piridazinilo, además radicales como 6-metoxi-2-piridil-4-metil-2-tiazolilo o 1,3,5-trimetil-4-pirazolilo.
10. El radical Ar significa de preferencia fenilo, o-, m- o p-tolilo, 2,4-dimetilfenilo, o-, m- o p-etilfenilo, p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, o-, m- o p-fenilfenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, o-, m- o p-metilmercaptofenilo, o-, m- o p-etilmercaptofenilo, o-, m- o p-trifluormetilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, 2,4-dibromofenilo, o-, m- o p-yodofenilo. X significa además de Cl, Br, J o OH, de preferencia acetoxi, metansulfoniloxi, p-toluolsulfoniloxi o metoxi. Asimismo es posible trabajar, bajo condiciones reductoras con compuestos de partida, que corresponden a las fórmulas II, V, VI o IX, que sin embargo contienen en lugar de
- 15.
- 20.
- 25.



3

= 9 =

319209

uno o dos radicales CH_2X , grupos aldehido, éster u otros de grados de oxidación elevados, que bajo las condiciones de reaccion se reducen para llegar a OH.

5. Los grupos Y significan de preferencia $\text{--}(\text{CH}_2)_n\text{--}$, en donde n es 1-10. Sin embargo aqui, además de radicales metileno, etileno, butileno, pentileno y hexileno, pueden figurar por ejemplo los radicales siguientes:

10. $\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$,
 $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{--}$
 $\text{--CH}(\text{n--C}_3\text{H}_7)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{iso--C}_3\text{H}_7)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$,
 $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{--}$,
 $\text{--CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{--}$,
 $\text{--CH}(\text{n--C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{n--C}_3\text{H}_7)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{iso--C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{--}$,
 $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{iso--C}_3\text{H}_7)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{n--C}_4\text{H}_9)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{iso--C}_4\text{H}_9)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{sek--C}_4\text{H}_9)\text{--}$,
15. $\text{--CH}(\text{tert--C}_4\text{H}_9)\text{--}$, $\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$,
 $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{--}$,
 $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{--}$.

20. Bajo "grupos sustituibles mediante hidrógeno" son de entender en primer lugar, átomos de halógeno, de preferencia átomos de cloro o de bromo, además grupos ceto, hidroxil y grupos bencilo.

Los compuestos de la fórmula I son obtenibles de preferencia mediante reaccion de los 4--(omega--halogenoalkil)--pirazoles o sus análogos de la fórmula II con piperazinas de



la fórmula III 1-sustituidas.

Como compuestos de partida de la fórmula II pueden entrar sobre todo en consideración los pirazoles siguientes:

- 4-(omega-cloroalkil)-pirazoles,
 - 5. 4-(omega-bromoalkil)-pirazoles,
 - 4-(omega-yodoalkil)-pirazoles,
 - 4-(omega-hidroxi-alkil)-pirazoles,
- así como sus ésteres, en especial sus acetansulfonato y p-toluolsulfonatos,
- 10. 1-metil-4-(omega-cloroalkil)-pirazoles,
 - 1-metil-4-(omega-bromoalkil)-pirazoles,
 - 1-etil-4-(omega-cloroalkil)-pirazoles,
 - 1-fenil-4-(omega-cloroalkil)-pirazoles,
 - 1-bencil-4-(omega-cloroalkil)-pirazoles,
 - 15. 1-n-propil-4-(omega-bromoalkil)-pirazoles y
 - 1-isopropil-4-(omega-cloroalkil)pirazoles, en particular,
- por ejemplo:
- 4-clorometil-pirazol,
 - 4-bromometilpirazol,

319209



4-yodometil-pirazol,

4-hidroximetil-pirazol,

así como sus ésteres, en especial sus metansulfonatos y

p-toluolsulfonatos,

5. 1-metil-4-clorometil-pirazol,

1-metil-4-bromometil-pirazol,

1-etil-4-clorometil-pirazol,

1-fenil-4-clorometil-pirazol,

1-bencil-4-clorometil-pirazol,

10. 1-n-propil-4-clorometil-pirazol,

1-isopropil-4-clorometil-pirazol,

4-(2-clorooctil)-pirazol,

4-(2-bromooctil)-pirazol,

15. 4-(2-yodoctil)-pirazol,

4-(2-hidroxiocetil)-pirazol,

así como sus ésteres, en especial sus metansulfonatos y

p-toluolsulfonatos,



- 1-metil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 1-metil-4-(2-bromoetil)-pirazol,
 - 1-etil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 1-fenil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 5. 1-bencil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 1-n-propil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 1-isopropil-4-(2-cloroetil)-pirazol,
 - 4-(1-cloroetil)-pirazol,
 - 4-(1-bromoetil)-pirazol,
 - 10. 1-metil-4-(1-cloroetil)-pirazol,
 - 1-etil-4-(1-cloroetil)-pirazol,
 - 1-bencil-4-(1-cloroetil)-pirazol,
 - 4-(3-cloropropil)-pirazol,
 - 4-(3-bromopropil)-pirazol,
 - 15. 4-(3-yodopropil)-pirazol,
 - 4-(3-hidroxipropil)-pirazol,
- así como sus ésteres, en especial sus metansulfonatos y p-toluolsulfonatos,



- 1-metil-4-(3-cloropropil)-pirazol,
- 1-metil-4-(3-bromopropil)-pirazol,
- 1-etil-4-(3-cloropropil)pirazol,
- 1-fenil-4-(3-cloropropil)-pirazol,
- 5. 1-bencil-4-(3-cloropropil)-pirazol,
- 1-n-propil 4-(3-cloropropil)-pirazol,
- 1-isopropil-4-(3-cloropropil)-pirazol,
- 4-(1-cloropropil-2)-pirazol,
- 4-(1-bromopropil-2)-pirazol,
- 10. 4-(1-hidroxipropil-2)-pirazol,
- así como sus ésteres,
- 1-metil-4-(1-cloropropil-2)-pirazol,
- 1-bencil-4-(1-cloropropil-2)-pirazol,
- 4-(2-cloropropil)-pirazol,
- 15. 4-(2-bromopropil)-pirazol,
- 4-(2-hidroxipropil)-pirazol,
- así como sus ésteres,
- 1-metil-4-(2-cloropropil)pirazol,

- 1-bencil-4-(2-cloropropil)-pirazol,
4-(4-clorobutil)-pirazol,
4-(4-bromobutil)-pirazol,
5. 4-(4-yodobutil)-pirazol,
4-(4-hidroxiutil)-pirazol,
así como sus ésteres, en especial sus metansulfonatos y
p-toluolsulfonatos,
1-metil-4-(4-clorobutil)-pirazol,
10. 1-metil-4-(4-bromobutil)-pirazol,
1-etil-4-(4-clorobutil)-pirazol,
1-fenil-4-(4-clorobutil)-pirazol,
1-bencil-4-(4-clorobutil)-pirazol,
4-(5-cloropentil)-pirazol,
15. 4-(5-bromopentil)-pirazol,
4-(5-yodopentil)-pirazol,
4-(5-hidroxipentil)-pirazol,
así como sus ésteres,
1-metil-4-(5-cloropentil)-pirazol,



- 1-metil-4-(5-bromopentil)-pirazol,
- 1-etil-4-(5-cloropentil)-pirazol,
- 1-fenil-4-(5-cloropentil)-pirazol,
- 1-bencil-4-(5-cloropentil)-pirazol,

- 5. 4-(6-clorohexil)-pirazol,
- 4-(6-bromohexil)-pirazol,
- 4-(6-hidroxihexil)-pirazol,
- así como sus ésteres,

- 10. 1-metil-4-(6-clorohexil)-pirazol,
- 1-bencil-4-(6-clorohexil)-pirazol,
- 4-(7-cloroheptil)-pirazol,
- 4-(7-bromoheptil)-pirazol,
- 4-(7-hidroxihexil)-pirazol,
- así como sus ésteres,

- 15. 1-metil-4-(7-cloroheptil)-pirazol,
- 1-bencil-4-(7-cloroheptil)-pirazol
- 4-(8-clorooctil)-pirazol
- 4-(8-bromooctil)-pirazol



- 4--(8--hidroxiocetil)--pirazol,
así como sus ésteres,
1--metil--4--(8--clorooctil)--pirazol,
1--bencil--4--(8--clorooctil)--pirazol,
5. 4--(9--clorononil)--pirazol,
4--(9--bromononil)--pirazol,
4--(9--hidroxinonil)--pirazol,
así como sus ésteres,
1--metil--4--(9--clorononil)--pirazol,
10. 1--bencil--4--(9--clorononil)--pirazol,
4--(10--clorodecil)--pirazol,
4--(10--bromodecil)--pirazol,
4--(10--hidroxidecil)--pirazol,
así como sus ésteres,
15. 1--metil--4--(10--clorodecil)--pirazol, y
1--bencil--4--(10--clorodecil)--pirazol.

Como compuestos de la fórmula III pueden entrar en consideración las piperazinas siguientes:



- N.-metil-piperacina,
- N.-etil-piperacina,
- N.-n.-propil-piperacina,
- N.-isopropil-piperacina,
- 5. N.-n.-butil-piperacina,
- N.-isobutil-piperacina,
- N.-butil sec.-piperacina,
- N.-tercibutil-piperacina,
- N.-n.-amil-piperacina,
- 10. N.-isoamil-piperacina,
- N.-n.-hexil-piperacina,
- N.-isohexil-piperacina,
- N.-ciclopentil-piperacina,
- N.-ciclohexil-piperacina,
- 15. N.-ciclohexen-(2)-il-piperacina,
- N.-ciclohexen-(3)-il-piperacina,
- N.-bencil-piperacina,
- N.-ionil-piperacina,



- N.-o.-tolil-piperacina,
- N.-m.-tolil-piperacina,
- N.-p.-tolil-piperacina,
- N.-p.-etilfenil-piperacina,
- 5. N.-p.-fenilfenil-piperacina,
- N.-o.-metoxifenil-piperacina,
- N.-m.-metoxifenil-piperacina,
- N.-p.-metoxifenil-piperacina,
- N.-.(3,4-metilendioxifenil)-piperacina,
- 10. N.-o.-hidroxiifenil-piperacina,
- N.-m.-hidroxiifenil-piperacina,
- N.-p.-hidroxiifenil-piperacina,
- N.-o.-trifluorometilfenil-piperacina,
- N.-m.-trifluorometilfenil-piperacina,
- 15. N.-p.-trifluorometilfenil-piperacina,
- N.-o.-fluorofenil-piperacina,
- N.-m.-fluorofenil-piperacina,
- N.-p.-fluorofenil-piperacina,

= 19 = 319209



- N.-o.-clorofenil-piperacina,
N.-m.-clorofenil-piperacina,
N.-p.-clorofenil-piperacina,
N.-o.-bromofenil-piperacina,
5. N.-m.-bromofenil-piperacina,
N.-p.-bromofenil-piperacina,
N.-o.-yodofenil-piperacina,
N.-m.-yodofenil-piperacina,
N.-p.-yodofenil-piperacina,
10. N.-1-naftil-piperacina,
N.-2-naftil-piperacina,
N.-2-tienil-piperacina,
N.-3-tienil-piperacina,
N.-2-piridil-piperacina,
15. N.-3-piridil-piperacina,
N.-4-piridil-piperacina,
N.--(6-metoxi-2-piridil)-piperacina,
N.-2-tiazolil-piperacina,



N-(4-metil-2-tiazolil)-piperacina, y

N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)-piperacina.

- Los compuestos de las fórmulas II y III son o conocidos o se pueden preparar fácilmente análogamente a los compuestos conocidos. Por ejemplo mediante reducción o mediante reacción con compuestos metalo-orgánicos se puede transformar los pirazol-4-aldehídos en los compuestos hidroxí correspondientes, cuyos grupos hidroxí se esterifican en forma conocida o pueden sustituirse mediante cloro o bromo. Con cloruro de tionilo se obtiene por ejemplo los clorhidratos de II
5. -(X = Cl, Y = CH₂). Además el 2,3-dihidrofurano o bien el 2,3-dihidropirano pueden transformarse mediante reacciones sucesivas con éster del ácido ortofórmico/trifluoruro de boro o hidrazina o bien hidrazinas substituídas en los 4-(2-
10. -hidroxietil)-pirazoles o bien 4-(3-hidroxipropil)-pirazoles eventualmente 1-substituídos. Los pirazoles superiores de la fórmula III son obtenibles mediante reacciones de alargamiento de cadena de los pirazoles inferiores de la fórmula II. Los 4-(3-halogenopropil)-pirazoles con cianuro alcalino suministran por ejemplo los nitrilos correspondientes, que mediante reacción sucesiva con etanol y ácido sulfúrico, reducción del éster obtenido para llegar a los 4-(4-hidroxibutil)-pirazoles y recambio del grupo hidroxí mediante cloro o bromo se transforman en los 4-(4-halogenobutil)-pirazoles homólogos. Los 4-
15. (5-halogenopentil)-pirazoles se obtienen a partir de los 4-
- 20.
- 25.

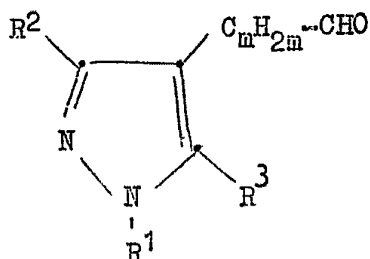


- ..halogenopropil)-pirazoles mediante reacción con éster malónico y a continuación saponificación, descarboxilación, de nuevo esterificación y reacciones siguientes análogas como anteriormente. Si se parte de ésteres malónicos monoalquilados,
5. se alcanzan compuestos con cadenas de hidrocarburo ramificadas. Las piperacinas III son obtenibles mediante reacción de aminas de la fórmula VII con dietanolamina, morfolina o bis-(2-cloroetil)-amina o también de piperacina y haluros, de preferencia bromuros, de la fórmula $X-R^4$.
10. La reacción de los compuestos II y III transcurre según métodos, que son conocidos en la literatura para la alquilación de aminas. Se trabaja sin disolvente mediante fusión conjunta de los componentes, o también en presencia de un disolvente indiferente, como benceno, toluol, xileno, cetonas, como acetona o butanona, alcoholes, como metanol, etanol, tetrahidrofuran o dioxano, eventualmente también en mezclas entre sí de estos disolventes o con agua. Es favorable la adición de un agente ligador de ácido, por ejemplo de un hidróxido, carbonato, bicarbonato, u otra sal de un
15. ácido débil de los metales alcalino o alcalino-térreos, de preferencia de sodio, potasio o calcio, de una base orgánica, como trietanolamina, dimetilalanilina, piridina o quinoleína o un exceso del derivado de piperazina de la fórmula III.
20. El tiempo reaccional se halla, según las condiciones citadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura reaccional entre 0 y 200°, generalmente a 100-130°. Si se trabaja sin disol-
- 25.



vente a unos 120^o, la reacción finaliza aproximadamente en el término de $\frac{1}{2}$ a 2 horas. Al utilizar disolventes es necesario calentar algunas veces de 12 a 24 horas, para lograr un buen rendimiento.

5. En una variante del presente método puede hacerse reaccional un aldehído de la fórmula XII



XII

10.

en la que

m significa de 0 a 9,

15. con piperazinas de la fórmula III bajo las condiciones de una hidrogenación catalítica. Las condiciones reaccionales corresponden a las conocidas en la literatura para las alquilaciones reductivas. Los aldehídos XII son accesibles mediante oxidación de los alcoholes primarios correspondientes de la fórmula II (X = OH).

319209



= 23 =

Los compuestos de la fórmula I son además obtenibles mediante reacción de un 4-(omega-aminoalkil)-pirazol de la fórmula IV con un compuesto de mostaza nitrogenada de la fórmula V.

5. Los 4-(omega-aminoalkil)-pirazoles son accesibles a partir de los 4-(omega-halogenoalkil)-pirazoles anteriores de la fórmula II mediante reacción con amoníaco o ftalimida potásica; se pueden utilizar en particular, los siguientes:
- 4-aminometil-pirazol,
10. 4-(2-aminoetil)-pirazol,
- 4-(3-aminopropil)-pirazol,
- 4-(4-aminobutil)-pirazol,
- 4-(5-aminopentil)-pirazol,
- 4-(6-aminohexil)-pirazol,
15. así como los derivados 1-metilico, 1-etílico, 1-bencilico, 1-fenilico y 1,3,5-trimetilico de estos compuestos.

20. Como compuestos de partida de la fórmula V son de citar sobre todo: bis-(2-cloroetil)-metilamina y otras bis-(2-cloro-etil)-alkilaminas inferiores, bis-(2-cloro-etil)-anilina, bis-(2-bromoetil)-anilina, y N-fenilmorfolina, así como sus derivados sustituidos en el núcleo aromático análogos a las piperazinas arriba citadas de la fórmula III.



319209

= 24 =

- Por el contrario puede llevarse a reacción bajo condiciones parecidas, para la preparación de los compuestos de la fórmula I, asimismo compuestos de mostaza nitrogenada de la fórmula VI (preparados mediante reacción de los
5. 4-(omega-halogenoalkil)-pirazoles de la fórmula II con dietanolamina o de la amina IV con clorhidrina etilénica o con óxido de etileno y subsiguiente transformación de los grupos hidroxil en átomos de halógeno, por ejemplo con cloruro de tionilo) con aminas de la fórmula VII. Como compuestos
10. de la fórmula VI pueden entrar en consideración: 4-(bis-(2-cloroetil)-amino)-metil-pirazol, 4- \int 2-(bis-(2-cloroetil)-amino)-etil \int -pirazol, 4- \int 3-bis-(2-cloroetil)-amino)-propil \int -pirazol, 4- \int 4-(bis-(2-cloroetil)-amino)-butil \int -pirazol, 4- \int 5-(bis-(2-cloroetil)-amino)-pentil \int -pirazol, 4- \int 6-(bis-
15. -(2-cloroetil)-amino)-hexil \int -pirazol y 4- \int 10-(bis-(2-cloroetil)-amino)-decil \int -pirazol, así como sus derivados 1-metilico, 1-bencilico y 1-fenilico, los compuestos bis-(2-bromoetilicos) correspondientes, así como 4-(morfolinometil)-pirazol, 4-(2-morfolinoetil)-pirazol, 4-(3-morfolinopropil)-pirazol, 4-
20. -(4-morfolinobutil)-pirazol, 4-(5-morfolinopentil)-pirazol, 4-(6-morfolinohexil)-pirazol, 4-(7-morfolinoheptil)-pirazol, 4-(8-morfolinooctil)-pirazol, 4-(9-morfolinononil)-pirazol y 4-(10-morfolinodecil)pirazol (fácilmente obtenibles a partir de los 4-(omega-cloroalkil)pirazoles correspondientes y morfolina) y sus derivados 1-metilico, 1-bencilico y 1-fenilico, como compuestos de la fórmula VII, aminas alifáticas y
- 25.

319209



= 25 =

- cicloalifáticas inferiores con hasta 6 átomos de carbono, sobre todo metilamina, etilamina, ciclohexilamina, así como anilina y sus derivados sustituidos en el núcleo aromático, mediante metilo, etilo, fenilo, metoxi, hidroxilo, metilmercapto,
5. trifluorometilo, fluor, cloro, bromo o yodo, 1-naftilamina y 2-naftilamina, 2-aminotiofeno y 3-aminotiofeno, 2-aminopiridina, 3-aminopiridina y 4-aminopiridina, 2-aminotiazol y 2-amino-4-metil-tiazol.

- A demás se pueden obtener los compuestos de la fórmula I, al hacer reaccionar con ventaja en presencia de agentes ligadores de ácido, con ayuda de la síntesis de Bischhoff de la piperacina, 4- ω -(2-aminoetilamino)-alkil-pirazole sustituidos en el átomo N' de la fórmula VIII con dihaluros etilénicos de la fórmula IX, de preferencia cloruro de etileno o bromuro de etileno o compuestos análogos. Los compuestos VIII son obtenibles al hacer reaccionar aldehídos de la fórmula XII con un derivado de etilendiamina sustituida de la fórmula $R^1-NHCH_2CH_2NH_2$ para llegar a la base de Schiff y esta se hidrogena catalíticamente. Como compuestos de la fórmula VIII son de citar por ejemplo: 4-(2-anilinoetilamino)-metil-pirazol, 4- ω -(2-anilinoetilamino)-etil-pirazol, 4- ω -(2-anilinoetilamino)-propil-pirazol, 4- ω -(2-anilinoetilamino)-butil-pirazol, 4- ω -(2-anilinoetilamino)-pentil-pirazol y 4- ω -(2-anilinoetilamino)-hexil-pirazol, así como
25. sus derivados sustituidos como arriba en el núcleo aromáti-



co, y los derivados 1-metilico, 1-bencilico y 1-fenilico de estos compuestos.

- Las reacciones de los compuestos IV con V o bien VI con VII o bien VIII con IX se efectúan en general bajo las
5. condiciones arriba citadas para la reacción de los compuestos II con III. En la síntesis de Bischoff se aplican en general condiciones algo enérgicas; por ejemplo, se calienta, eventualmente en presencia de un disolvente inerte de alto punto de ebullición y una base fuerte, como hidróxido o carbonato
10. sódico, bajo agitación, durante 6-8 horas, a temperaturas entre 120 y 160°.

- Si se parte de una morfolina N-sustituída, es ventajoso calentar durante algún tiempo a 230-240°, su clorhidrato junto con el agua formada en la reacción del 4-(omega-aminoal-
15. kil)-pirazol) bajo destilación.

- Además es posible hacer reaccionar un compuesto 2-(omega-piperazinoalkil)-1,3-dicarbonílico de la fórmula X con una hidrazina de la fórmula XI, eventualmente sustituida.
20. El procedimiento se realiza, según métodos conocidos de la literatura, para formar de pirazoles a partir de compuestos beta-carbonílico e hidrazinas. En general, la hidrazina XI se prepara in situ, al tratar una solución acuosa o alcohólica de su sulfato o clorhidrato con dosis equivalentes de lejía de sosa o potásica. A esta solución se adiciona en forma

319209

3



= 27 =

- de gotas, y/o bajo refrigeración, el compuesto de la fórmula X, eventualmente disuelto en un disolvente orgánico inerte, como metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano, y la reacción se lleva a cabo en reposo, agitación y/o calentamiento. La reacción se realiza en general a temperaturas entre 0^o y el punto de ebullición del disolvente utilizado y finaliza desde después de algunos minutos a 10 horas.
- 5.

- Los compuestos de partida de la fórmula X se obtienen mediante reacción de 1-piperazino-omega-halogen-alcenos, por ejemplos 1-(N'-fenilpiperazino)-2-bromoetano, con los enolatos alcalinos de los compuestos 1,3-dicarbonílicos, por ejemplo del compuesto sódico de la acetilacetona. Como compuestos de partida de la fórmula general X, pueden entrar en consideración:
- 10.

- La 3- ω -(N'-fenilpiperazino)-etil-pentadiona-(2,4) y otras 3- ω -piperazinoalkil-pentadionas-(2,4), 3- ω -piperazinoalkil-hexandionas-(2,4) y 4- ω -piperazinoalkil-heptadionas-(3,5) sustituidas en posición N' mediante un radical R⁴. Como hidrazinas de la fórmula XI se citan en primer lugar la hidrazina, metilhidrazina, etilhidrazina, fenilhidrazina o bencilhidrazina.
- 15.
- 20.

Además, es posible preparar un compuesto de la fórmula I, al partir de un producto previo con el mismo sostén de base, pero que contienen adicionalmente todavía uno o varios



- grupos reemplazables mediante hidrógeno y/o dobles enlaces C=C y/o triples enlaces C≡C y estos se tratan con agentes que ceden hidrógeno. Por ejemplo, se pueden sustituir átomos de cloro o de bromo por hidrógeno, en el núcleo aromático o en el de pirazol o en la cadena alifática mediante hidrogenación catalítica o tratamiento con agentes de reducción química. Así es posible transformar, 3,5-dihalogen-pirazoles, mediante tratamiento con cinc y ácido clorhídrico o con fósforo y ácido yodhídrico en los derivados de pirazol exentos de halógeno.
5. Por ejemplo de esta forma se puede reducir el 3,5-dibromo-4-2-(N'-fenilpiperazino)-etil-7-pirazol (accesible mediante reacción de 1-(N'-fenilpiperazino)-2-bromoetano con el compuesto sódico del éster dietílico del ácido malónico, reacción del éster 2-(N'-fenilpiperazino)-etilmalónico con hidrazina para llegar al derivado pirazolindiona y reacción con oxibromuro de fósforo) para llegar al 4-2-(N'-fenilpiperazino)-etil-7-pirazol. Análogamente es reducible el 3,5-dibromo-4-3-(N'-fenilpiperazino)-propil-7-pirazol.
- 10.
- 15.

- Además es posible, por ejemplo, hacer reaccionar el aldehído beta-pirazolil-propiónico (o bien 4-formilpirazol) con ácido malónico en piridina/piperidina para llegar al ácido de 5-pirazolil-(4)-penten-2 (o bien para llegar al ácido pirazolil-4-acrílico), que eventualmente se puede hidrogenar para llegar al ácido 5-(pirazolil-4)-pentánico; los cloruros de ácido de estos ácidos se pueden transformar con
- 20.
- 25.



piperazinas 1-sustituídos de la fórmula III en las amidas de ácido correspondientes y estas transformarse, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en los compuestos de la fórmula I, en donde en el caso del derivado del ácido penténico (o bien acrílico) se debe efectuar adicionalmente hidrogenación catalítica.

Los grupos ceto o hidróxi en posición alfa al núcleo de pirazol pueden eliminarse reductivamente, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, los grupos ceto asimismo mediante reducción de Clemmensen. Los compuestos de partida correspondientes se pueden preparar con ayuda de la condensación de Mannich. Así por ejemplo es obtenible a partir de 1,3,5-trimetil-4-propionilpirazol, formaldehído y N-fenilpiperazina, el 1,3,5-trimetil-4- α -1-oxo-2-metil-3-(N'-fenilpiperazino)-propilpirazol. Se realiza la reacción del último compuesto citado con yoduro metilmagnésico para llegar al 1,3,5-trimetil-4- α -1-(N'-fenilpiperazino)-3-hidroxibutil-3-pirazol.

En la preparación de las sustancias de la fórmula I con $R^1 = H$ se utiliza algunas veces con ventaja productos intermedios, que poseen en la posición 1 del anillo de pirazol, grupos de bloqueo eliminables mediante reducción. Se obtiene, por ejemplo mediante reacción de 1-bencil-4-(2-aminoetil)pirazol con N,N-bis-(2-cloroetil)anilina, el 1-bencil-4- α -2-(N'-fenilpiperazino)-etilpirazol, que forma con hidrógeno excitado catalíticamente, el 4- α -2-(N'-fenilpiperazino)-etilpirazol. También se puede efectuar un desdoblamiento del grupo



bencílico al disolver o suspender el compuesto bencílico en amoniaco líquido y añadir sodio ligeramente en exceso.

- Para la hidrogenación y/o hidrogenólisis catalítica son adecuados como catalizadores, por ejemplo catalizadores
5. de metales nobles, níquel y cobalto, así como también óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metales nobles pueden presentarse sobre soportes, por ejemplo paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio, como oxocatalizadores, por ejemplo óxido de platino o como
 10. catalizadores de metal finamente dividido. Los catalizadores de níquel y de cobalto se colocan de preferencia como metales Raney, y el níquel asimismo sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura elevada y/o presión elevada. De preferencia
 15. se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80° y 150° ; la reacción se realiza de preferencia en presencia de un disolvente como agua, metanol, etanol, isopropanol, tercibutanol, acetato etílico, dioxano, ácido acético o tetrahidrofurano. Para la hidrogenación pueden utilizarse las bases libres o las sales correspondientes, por ejemplo los clorhidratos. Las condiciones de hidrogenación se deben elegir de tal forma que los grupos o bien sistemas usuales, reducibles existentes en la molécula, por ejemplo el
 20. anillo de pirazol, así como los anillos aromáticos o hetero-
 - 25.

319209



= 31 =

ciclicos eventualmente existentes no se atacan. En la hidrogenación de los dobles enlaces C=C y en la hidrogenólisis de los grupos bencílicos se trabaja de preferencia a presión normal, de tal forma que la hidrogenación se interrumpe tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno.

5.

Las reducciones con los agentes químicos, como los arriba citados, se efectúa según los métodos usuales conocidos y descritos en la literatura.

Así se puede trabajar, de preferencia a temperatura de ebullición, con hidruro de litio-aluminio en éter, tetrahydrofurano o éter di-n-butílico. Además, algunas veces es ventajoso extraer los materiales de partida difícilmente solubles continuamente según el método Soxhlet con disolventes hirvientes.

10.

Los átomos de bromo en el núcleo de pirazol se sustituyen de preferencia mediante hidrógeno, al disolver el pirazol en ácido clorhídrico concentrado, añadir un gran exceso en zinc y calentar algunas horas a unos 100°. Los átomos de cloro pueden desdoblarse, por ejemplo reductivamente mediante mezcla del compuesto de pirazol con la misma dosis de fósforo, adición de unas 4 partes en volumen de ácido yodhídrico al 20% y calentamiento durante unas 10 horas en el tubo a unos 170-180°. En todos estos procedimientos se debe actuar naturalmente de forma que con los reactivos utilizados no reaccio-

20.



nen simultáneamente en forma indeseada otros grupos eventualmente presentes; se pueden desdoblarse por ejemplo grupos alcoxi, con el ácido yodhídrico.

- Los productos de la fórmula I obtenidos según uno de los métodos citados, se aíslan de las mezclas reaccionales, en forma usual, por ejemplo mediante extracción y se purifican mediante destilación o cristalización de las bases o de sus sales, particularmente los clorhidratos. Para aislar y purificar son asimismo aplicables los métodos cromatográficos.
- 5.
- 10.
- Los compuestos de la fórmula I pueden, en forma usual, transformarse con un ácido en las sales de adición de ácido correspondientes. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos, que forman sales no perjudiciales fisiológicamente. Así se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos mono- o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido etan-
- 15.
- 20.
- 25.
- disulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido p-toluol-

319209

3



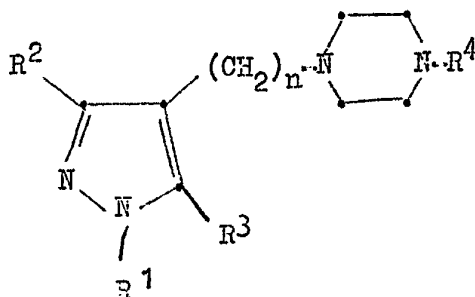
= 33 =

sulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico.

5. Las bases libres de la fórmula I pueden obtenerse, en caso deseado, de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido o carbonato sódico o potásico.

Según la invención, se pueden preparar de preferencia compuestos de las fórmulas siguientes:

10.

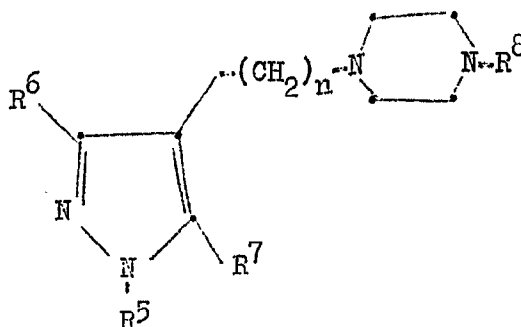


15.

en la que

n significa de 1 a 10;

20.



en la que

R^5 significa H, metilo, etilo, bencilo o fenilo

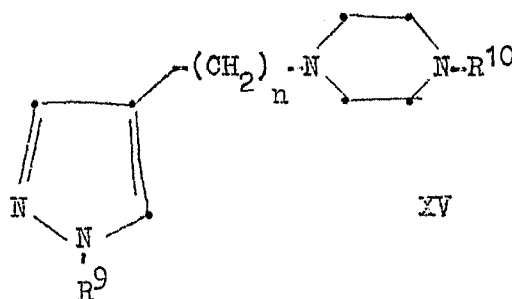
R^6 significa H o metilo,

R^7 significa H o metilo,

5. R^8 significa metilo, etilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo eventualmente substituído mediante un grupo metilo, etilo, fenilo, metoxi, metilendioxi, hidroxilo, metilmercapto, trifluorometilo o un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo,

10. 1- o 2-naftilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo 4-metil-2-tazolilo;

15.



20.

en la que

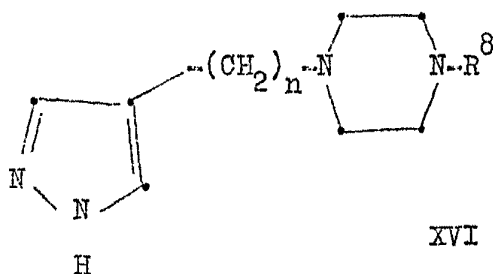
R^9 significa H, metilo o fenilo,

R^{10} significa metilo, bencilo, fenilo, p-tolilo, p-metoxifenilo, o-, m- o p-clorofenilo, p-metil-

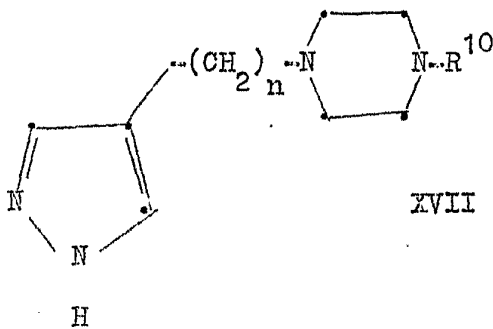


mercaptofenilo, m-trifluorometilfenilo, 2- o 3-
-tienilo, 2-piridilo o 4-metil-2-tiazolilo;

5.

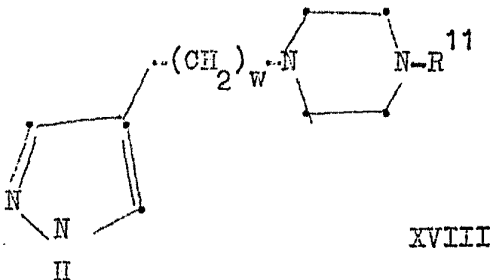


10.



15.

20.





en la que

R¹¹ significa fenilo, o-clorofenilo o p-clorofenilo, y

w significa de 1 a 4,

5. así como las sales de adición de ácido de los compuestos de las fórmulas XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XVIII.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla con vehículos de medicamentos usuales en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias de soporte pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica o entérica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colestestina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica se pueden además utilizar tabletas o grageas, que se esterilizan eventualmente o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o humectantes o sales para influir la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 10.
- 15.
- 20.

319209



= 37 =

Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 2 a 100 mg por unidad de dosificación.

EJEMPLO 1

5. 6,5 g de 4-(2-cloroetil)-pirazol y 16,2 g de N-fenilpiperazina se mezclan y se calientan durante 2 horas a 120 - 130°. Tras el enfriado se tritura la mezcla con amoníaco acuoso y se extrae con benceno. El residuo de la extracción se transforma en el clorhidrato. Se obtienen 12 g del triclorhidrato de 4-(2-(N'-fenilpiperazino)-etil)-pirazol de punto de fusión 253 - 254°.

Son obtenibles análogamente:

a partir del 4-(2-cloroetil)-pirazol:

15. el 4-(2-(N'-piridil-(2)-piperazino)-etil)-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 272-274°;
- el 4-(2-(N'-o-clorofenil-piperazino)-etil)-pirazol, monohidrato de diclorhidrato, punto de fusión 238 - 239°;
- el 4-(2-(N'-ciclohexil-piperazino)-etil)-pirazol, diclorhidrato, punto de fusión 320 - 323° (descomposición);
20. a partir del 3,5-dimetil-4-(2-cloroetil)-pirazol:
- el 3,5-dimetil-4-(2-(N'-fenilpiperazino)-etil)-pirazol,



319209

dichlorhidrato, punto de fusión 290-293º;

el 3,5-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-o-clorofenilpiperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol;

dichlorhidrato, punto de fusión 280 - 283º (descomposición);

5. el 3,5-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-p-clorofenilpiperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol, dichlorhidrato, punto de fusión 252 - 254º;

a partir de l-metil-4-(2-clorooctil)-pirazol:

el l-metil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-o-clorofenilpiperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol, dichlorhidrato, punto de fusión 223 - 225º (descomposición);

10. el l-metil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-2-piridil-piperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol, trichlorhidrato, punto de fusión 229 - 231º (descomposición);

a partir del 4-(3-cloropropil)-pirazol o bien 4-(3-bromopropil)-pirazol:

15. el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-fenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, trichlorhidrato, punto de fusión 257 - 259º;

el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-metil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, punto de ebullición 146 - 149/0,01 mm; trichlorhidrato, punto de fusión 266 - 269º;

20. el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-ciclooxil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, trichlorhidrato, punto de fusión 296 - 298º (descomposición);

- el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-bencil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, triclora-
drato, punto de fusión 260 - 270 $^{\circ}$;
- el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-p-tolil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, triclora-
hidrato, punto de fusión 262 - 264 $^{\circ}$;
5. el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-m-trifluorometilfenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pira-
zol, triclora-hidrato, punto de fusión 246-247 $^{\circ}$;
- el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-o-clorofenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
punto de fusión 150-152 $^{\circ}$ (en éter); diclorohidrato, punto
de fusión 252-254 $^{\circ}$;
10. el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol;
triclora-hidrato, punto de fusión 216-218 $^{\circ}$;
- el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, tri-
clora-hidrato, punto de fusión 245-247 $^{\circ}$;
- el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-2-piridil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, mono-
hidrato de triclora-hidrato, doble punto de fusión 205 $^{\circ}$ (con
ello pérdida del agua de cristalización) y 248 - 250 $^{\circ}$;
15. el 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
triclora-hidrato, punto de fusión 238-240 $^{\circ}$;
- a partir del 1-metil-4-(3-cloropropil)- o bien -(3-bromopro-
pil)-pirazol;
20. el 1-metil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-metil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol, punto



319209

- de ebullición 165-168^a/7 mm; triclorohidrato, punto de fusión 255-257^a;
5. el 1-metil-4-(3-(N'-bencil-piperazino)-propil)-pirazol, punto de ebullición 190-193^a/0,01 mm; triclorohidrato, punto de fusión 254-257^a;
- el 1-metil-4-(3-(N'-fenil-piperazino)-propil)-pirazol, punto de ebullición 168-170/0,01 mm; triclorohidrato, punto de fusión 217-219^a;
10. el 1-metil-4-(3-(N'-p-tolil-piperazino)-propil)-pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 221-223^a;
- el 1-metil-4-(3-(N'-o-clorofenil-piperazino)-propil)-pirazol, diclorohidrato, punto de fusión 182-184^a;
- el 1-metil-4-(3-(N'-m-clorofenil-piperazino)-propil)-pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 172-174^a;
15. el 1-metil-4-(3-(N'-p-clorofenil-piperazino)-propil)-pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 206-209^a;
- el 1-metil-4-(3-(N'-p-metoxifenil-piperazino)-propil)-pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 201-203^a;
20. el 1-metil-4-(3-(N'-2-piridil-piperazino)-propil)-pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 230-232^a;
- a partir del 1-metil-4-(3-cloropropil)-pirazol:



el 1-etil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil-7-pirazol, hidrato de triclorhidrato, punto de fusión 218-220°;

a partir de 1-n-propil-4-(3-cloropropil)pirazol:

5. el 1-n-propil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil-7-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 207-209°;

a partir del 1-n-butil-4-(3-cloropropil)-pirazol:

el 1-n-butil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil-7-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 202-204°;

10. a partir del 1-fenil-4-(3-cloropropil)-pirazol:

el 1-fenil-4- β -(N'-metil-piperazino)-propil-7-pirazol, punto de ebullición 162-164°/0,03 mm; triclorhidrato, punto de fusión 224-226°;

15. el 1-fenil-4- β -(N'-bencil-piperazino)-propil-7-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 260-262°;

a partir del 3,5-dimetil-4-(3-cloropropil)-pirazol (preparado mediante reacción del compuesto sódico de la acetilacetona con éter etílico del ácido beta-cloropropiónico y subsiguientes

20. reacciones con hidrazina, hidruro de litio-aluminio y cloruro de tionilo):



= 42 =

319209

- el 3,5-dimetil-4- β -(N'-o-clorofenil-piperazino)-propil-pirazol, triclорhidrato, punto de fusión 298-300 $^{\circ}$;
- el 3,5-dimetil-4- β -(N'-p-clorofenil-piperazino)-propil-pirazol, triclорhidrato, punto de fusión 254-257 $^{\circ}$;
5. a partir del 1-bencil-4-(4-clorobutil)-pirazol (punto de ebullición 155-157 $^{\circ}$ /0,05 mm; obtenible mediante reacción de 1-bencil-4-(3-cloropropil)-pirazol con cianuro potásico para llegar al 1-bencil-4-(3-cianopropil)-pirazol (punto de ebullición 178-180/0,3 mm), reacción con etanol/ácido sulfúrico para
10. llegar al éster etílico del ácido 4-(1-bencil-pirazolil-4)-butírico (punto de ebullición 146-148 $^{\circ}$ /0,05 mm), reducción con hidruro de litio-aluminio para llegar al 1-bencil-4-(4-hidroxibutil)-pirazol (punto de ebullición 166-168 $^{\circ}$ /0,15 mm) y reacción con cloruro de tionilo):
15. el 1-bencil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-butil-pirazol, hidrato de triclорhidrato, punto de fusión 186-189 $^{\circ}$;
- a partir del 4-(5-cloropentil)-pirazol (obtenible mediante reacción de 1-bencil-4-(3-cloropropil)-pirazol con éster dietílico del ácido malónico, subsiguiente saponificación, decarboxilación y de nuevo esterificación para llegar al éster etílico del ácido 4-(1-bencil-pirazolil-4)-pentánico (punto de ebullición 166-168/0,2 mm), reducción con hidruro de litio-aluminio para llegar al 1-bencil-4-(5-hidroxipentil)-pirazol
20. (punto de ebullición 180-182 $^{\circ}$ /0,05 mm), desdoblamiento del

319209



- grupo bencílico con sodio en amoniaco fluido para llegar al 4-(4-hidroxifenil)-pirazol (punto de ebullición 163 - 165°/0,4 mm) y tratamiento con cloruro de tionilo/:
- el 4-/5-(N'-benilpiperazino)-pentil-/pirazol, punto de fusión 108-109°, cloruro de tionilo, punto de fusión 239-241°;
5. el 4-/5-(N'-o-clorofenil-piperazino)-pentil-/pirazol, triclorohidrato, punto de fusión 183-185°;
- el 4-/5-(N'-2-piridil-piperazino)-pentil-/pirazol, hidrato de triclorohidrato, punto de fusión 206-209°;
10. a partir del 1-bencil-4-(7-cloroheptil)-pirazol / punto de ebullición 150-152°/0,02 mm; obtenible a partir del 1-bencil-4-(5-cloropentil)-pirazol mediante reacción con éster etílico del ácido malónico, saponificación subsiguiente, descarboxilación y de nuevo esterificación para llegar al éster etílico del ácido 7-(1-bencilpirazolil-4)-heptánico (punto de ebullición 170-172°/0,05 mm), reducción con hidruro de litio-aluminio para llegar al 1-bencil-4-(7-hidroxiheptil)-pirazol (punto de ebullición 180-182°/0,05 mm) y tratamiento con cloruro de tionilo/:
15. el 1-bencil-4-/7-(N'-benil-piperazino)-heptil-/pirazol;
- a partir del 1-bencil-4-(9-clorononil)pirazol / punto de ebullición 163-166°/0,03 mm; obtenible a partir de 1-bencil-4-(7-cloroheptil)-pirazol sobre éster etílico del ácido 9-(1-bencil-pirazolil-4)-pelargónico (punto de ebullición 170-



= 44 =

319209

173/0,05 mm) y 1-bencil-4-(9-hidroquinonil)-pirazol (punto de ebullición 190-192°/0,05 mm) 7:

el 1-bencil-4-9-(N'-fenil-piperazino)-nonil7-pirazol.

EJEMPLO 2.

5. 14,4 g de 4-(3-cloropropil)-pirazol y 16,2 g de N-fenilpiperazina se agitan durante 20 horas a 100-110°, en 200 cc de butanol en presencia de 15,2 g de carbonato potásico exento de agua. Tras el enfriado se filtra de las sales precipitadas y lo filtrado se evapora en vacío. El residuo se trata
10. con ácido clorhídrico etérico con un poco de butanol; tras un breve calentado se filtra de las resinas precipitadas y se deja enfriar. Se obtienen 10 g de triclorhidrato de 4-3-(N'-fenilpiperazino)-propil7-pirazol de punto de fusión
15. 257-259° (en etanol).

EJEMPLO 3.

20. 7,2 g de 4-(3-cloropropil)-pirazol y 16,2 g de N-fenilpiperazina se hierven durante 12 horas en 75 cc de toluol. Tras el enfriado se succiona el clorhidrato de N-fenilpiperazina separado por cristalización, lo filtrado se concentra y el residuo se purifica sobre el clorhidrato. Se obtienen 9 g de triclorhidrato de 4-3-(N'-fenil-piperazino)-propil7-pirazol, de punto de fusión 257-259° (en etanol).



319209

= 45 =

Son obtenibles análogamente:

el 4- β -(N'-p-metoxifenil-piperazino)-propil γ -pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 247-249 $^{\circ}$;

5. el 1-metil-4- β -(N'-p-metoxifenil-piperazino)-propil γ -pirazol, (ebullición 20 horas), triclorhidrato, punto de fusión 201-203 $^{\circ}$;

el 1-fenil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil γ -pirazol, punto de fusión 108-111 $^{\circ}$; triclorhidrato, punto de fusión 207-209 $^{\circ}$.

EJEMPLO 4.

10. 10 g de β -(1-metilpirazolidil-4)-propil γ -bis-(2-cloro-
-etil)-amina (punto de ebullición 160-163 $^{\circ}$ /0,2 mm) y 10,6 g de
anilina se hierven durante 24 horas en una mezcla de 300 cc de
agua. A continuación se concentra, se hace alcalino con lejía
de sosa y se extrae con benceno. Del extracto bencénico se
obtiene tras secado y eliminado del disolvente, el 1-metil-4-
15. β -(N'-fenilpiperazino)-propil γ -pirazol de punto de ebullición
168-170 $^{\circ}$ /0,01 mm.

EJEMPLO 5.

20. 20,9 g de 1-metil-4-(3-morfolinopropil)-pirazol (punto
de ebullición 109-112 $^{\circ}$ /0,01 mm) y 10 g de anilina se di-
suelven en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. La solución
se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se calienta
a continuación durante 4 horas a 230-240 $^{\circ}$ bajo destilación



319209

del agua formada. Tras el enfriado se trata con lejía de sosa y se extrae con benceno. Tras la eliminación del disolvente se obtiene el 1-metil-4- β -(N'-fenilpiperazino)-propil- γ -pirazol de punto de ebullición 168-170 $^{\circ}$ /0,01 mm.

5. EJEMPLO 6.

- Una solución de 6 g de 3- β -(N'-fenilpiperazino)-propil- γ -penta-diona-(2,4), obtenida mediante reacción de 1-fenil-4-(3-cloropropil)-piperazina (punto de ebullición 138-140 $^{\circ}$ /0,05 mm) con el compuesto sódico de la acetilacetona, en 40 cc de etanol se adiciona en forma de gotas, bajo agitación, a una solución de 10 g de hidrato de hidrazina en 60 cc de etanol. A continuación se hierven durante una hora, luego se evapora, se añade lejía de sosa y benceno y la base bruta obtenida de la capa bencónica se purifica sobre el clorhidrato.
15. Se obtiene el triclorhidrato de 3,5-dimetil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil- γ -pirazol de punto de fusión 272-274 $^{\circ}$.

Se obtiene análogamente con un decandiona-(5,7) y p-etoxifenilhidrazina, el 1-p-etoxifenil-3,5-di-n-butil-4- β -(N'-fenil-piperazino)-propil- γ -pirazol.

20. EJEMPLO 7.

3 g de 4- β -(N'-p-clorofenil-piperazino)-propil- γ -pirazol se hidrogenan a presión normal y a una temperatura de 55 $^{\circ}$ hasta detención, bajo adición de 0,5 g de catalizador de



= 47 =

319209

- paladio-carbono al 5% en 40 cc de metanol. Se deja enfriar, se succiona del catalizador, se concentra la solución y se trata el residuo con ácido clorhídrico etérico. Tras recristalización en etanol se obtienen 2,9 g de triclohidrato de
5. 4-(3-(N'-fenil-piperazino)-propil)pirazol de punto de fusión 257-259°.

EJEMPLO 8.

- a) 16,8 g de 1-bencil-4-hidroxi-metil-pirazol se disuelven en 50 cc de cloroformo y se trata en forma de porciones con 15 cc de cloruro de tionilo. La mezcla se hierve durante 10 minutos y luego se evapora. El residuo se trata con 37 g de N-fenil-piperazina y se calienta durante una hora a 120-130°. Tras el enfriado la mezcla se tritura con amoníaco acuoso y se extrae con benceno. El residuo de la extracción se libera de la N-fenilpiperazina excedente. La base que permanece se purifica sobre el clorhidrato (punto de fusión 230-233°). Se obtienen 10,5 g de 1-bencil-4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol de punto de fusión 75-76°.
- 10.
- 15.
- b) A una suspensión fina de 7,1 g de 1-bencil-4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol en 65 cc de amoníaco fluido se añaden en pequeñas partículas 1 g de sodio. Se añaden 3 g de cloruro amónico y se deja evaporar el amoníaco. El residuo se trata con algo de agua y se extrae con cloroformo. El residuo de cloroformo es recristalizado en éter. Se obtienen 4,3 g de 4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol de punto de fusión
- 20.
- 25.



319209

172-175°. El diclorhidrato funde a 217-220°.

Se obtienen a partir de los 1-bencil-pirazoles correspondientes:

5. el 4-4-(N'-fenil-piperazino)-butil7-pirazol, punto de fusión 132-133°; triclorhidrato, punto de fusión 258-260° (descomposición);
- el 4-7-(N'-fenil-piperazino)-heptil7-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 228-230°;
10. el 4-9-(N'-fenil-piperazino)-nonil7-pirazol, triclorhidrato, punto de fusión 207-210°.

EJEMPLO 9.

15. 22 g de cloruro del ácido 1-bencil-pirazolil-4-carboxílico bruto se adicionan a gotas en 100 cc de éter absoluto bajo agitación y enfriamiento para llegar a una solución de 16,2 g de N-fenil-piperazina y 11 g de trietilamina en 500 cc de éter absoluto. Tras finalizar la reacción se sacude con agua y la fase orgánica se separa tras tratamiento con benceno, se seca y concentra. La amida de ácido se seca, se disuelve en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto y la solución se
20. adiciona a gotas bajo agitación y paso de nitrógeno absoluto para llegar a una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se hierve durante 20 horas. Tras elaboración usual y purificación cromato-



gráfica se obtiene el 1-bencil-4-(N'-fenil-piperazino)-metilpirazol, de punto de fusión 75-76°.

EJEMPLO 10.

5. A partir de 11,9 g de N-fenil-N'-(3-cloropropil)-piperazina y 1,3 g de magnesio se prepara en 100 cc de éter absoluto, el compuesto Grignard. A esto se adiciona a gotas una solución de 9,3 g de 1-bencil-4-formilpirazol en 100 cc de éter absoluto. Tras agitación continua se trata mediante adición de hielo y ácido clorhídrico diluido, se hace alcalino con amoníaco acuoso y se separa la solución etérica, se seca y se evapora. El residuo, bruto, que consta de (1-bencilpirazolil-4)-(3-(N'-fenil-piperazino)-propil)-carbinol junto con algo de 1-(1-bencilpirazolil-4)-4-(N'-fenil-piperazino)-buteno se hidrogena en etanol bajo presión normal, en presencia de Pd-carbono al 5%. Se trabaja en forma usual, y se obtiene el 1-bencil-4-(N'-fenil-piperazino)-butilpirazol, hidrato de triclorhidrato, punto de fusión 186-189°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 11.

20. 18,6 g de 1-bencil-4-formilpirazol y 13,6 g de N-fenil-etilendiamina se hierven en benceno en el separador de agua, hasta que no pasa más agua. El 1-bencil-4-(2-anilinoetiliminometil)-pirazol se hidrogena a presión normal tras evaporación del benceno en etanol en presencia de óxido de platino para llegar al 1-bencil-4-(2-anilinoetilaminometil)-



5. --pirazol. Esta substancia se agita durante 10 horas en 500 cc de xilol hirviente en presencia de 2,1 g de bromuro de etileno y 25 g de carbonato sódico pulverizado, exento de agua. Tras elaboración cromatográfica del producto reaccional, se obtiene el 1-bencil-4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol de punto de fusión 75-76°.

EJEMPLO 12.

10. 21,8 g de fenil-bis-(2-cloroetil)-amina y 42 g de 1-metil-4-(3-aminopropil)-pirazol (obtenidos mediante reacción de 1-metil-4-(3-cloropropil)-pirazol con ftalimida potásica e hidrólisis) se hierven durante 24 horas en una mezcla de 800 cc de acetona y 800 cc de agua. A continuación se elimina la acetona en vacío, la mezcla acuosa se hace alcalina con lejía de sosa y se extrae con benceno. El residuo de la fase bencénica se destila. Se obtiene, tras fraccionar varias veces, el 1-metil-4-(3-(N'-fenilpiperazino)-propil)-pirazol de punto de ebullición 163-170°/0,01 mm.

EJEMPLO 13.

20. Análogamente al ejemplo 1 se obtiene a partir de los 4-(omega-cloroalkil)-, 4-(omega-bromoalkil)-, 4-(omega-metansulfoniloxialkil)- o 4-(omega-p-toluolsulfoniloxialkil)-pirazoles correspondientes, los pirazoles siguientes:



- 4--(N'--4--fenil--butil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--o--clorofenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--m--clorofenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--p--clorofenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 5. 4--(N'--p--tolil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--o--metoxifenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--p--metoxifenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--(N'--m--trifluorometilfenil--piperazino)--metil--pirazol,
- 4--/N'--(piridil--2)--piperazino/--metil--pirazol,
- 10. 4--/N'--(4--metiltiazolil--2)--piperazino/--metil--pirazol,
- 4--/2--(N'--m--clorofenil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 4--/3--(N'--p--clorofenil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 4--/2--(N'--p--tolil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 4--/2--(N'--o--metoxifenil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 15. 4--/2--(N'--m--metoxifenil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 4--/2--(N'--p--metoxifenil--piperazino)--etil/--pirazol,
- 4--/2--(N'--o--trifluorometilfenil--piperazino)--etil/--pirazol,



319209

- 4- $\sqrt{2}$ -(N'-m-trifluormethylfenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{2}$ -(N'-p-trifluormethylfenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{2}$ -(N'-(piridil-3)-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{2}$ -(N'-(piridil-4)-piperazino)-ethyl-pirazol,
5. 4- $\sqrt{2}$ -(N'-(thiazolil-2)-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{2}$ -(N'-(4-methylthiazolil-2)-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{1}$ -(N'-fenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{1}$ -(N'-o-chlorofenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
10. 4- $\sqrt{1}$ -(N'-m-chlorofenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{1}$ -(N'-p-chlorofenil-piperazino)-ethyl-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-ethyl-piperazino)-propil-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-n-propil-piperazino)-propil-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-isopropil-piperazino)-propil-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-n-butyl-piperazino)-propil-pirazol,
15. 4- $\sqrt{3}$ -(N'-isobutil-piperazino)-propil-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-butyl sec.-piperazino)-propil-pirazol,
4- $\sqrt{3}$ -(N'-tercibutil-piperazino)-propil-pirazol,



= 53 = 319209

- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-n-amil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-isoamil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-terciamilo-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-n-henil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 5. 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(3-metilpentil-3)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(2-metilpentil-2)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-ciclopentil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-cicloheptil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-ciclohexen-2-il-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 10. 4- $\sqrt{3}$ -(N'-o-tolil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-m-tolil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-p-etilfenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-p-fenilfenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-o-metoxifenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 15. 4- $\sqrt{3}$ -(N'-m-metoxifenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-3,4-metilendioxfenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-o-hidroxifenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-m-hidroxifenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,



- 4- $\overline{3}$ -(N'-p-hidroxifenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-o-metilmercaptofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-m-metilmercaptofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
5. 4- $\overline{3}$ -(N'-p-metilmercaptofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-o-trifluormetilfenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-p-trifluormetilfenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-o-fluorfenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-m-fluorfenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
10. 4- $\overline{3}$ -(N'-p-fluorfenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-o-bromofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-m-bromofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-p-bromofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-o-yodofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
15. 4- $\overline{3}$ -(N'-m-yodofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-p-yodofenil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-1-naftil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,
- 4- $\overline{3}$ -(N'-2-naftil-piperazino)-propil $\overline{7}$ -pirazol,



- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-2-tienil-piperazino)propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-3-tienil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-3-piridil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-4-piridil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 5. 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(6-metoxi-2-piridil)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-2-tiazolil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(1,3-trimetilpirazolil-4)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol
- 4- $\sqrt{3}$ -(N'-(6-metoxi-8-quinoleil)-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-metil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-etil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 10. 1-metil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-2-tienil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-metil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-3-tienil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-isopropil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-fenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-metil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-etil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 15. 1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-bencil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-fenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,
- 1-bencil-4- $\sqrt{3}$ -(N'-o-clorofenil-piperazino)-propil $\sqrt{7}$ -pirazol,



319209

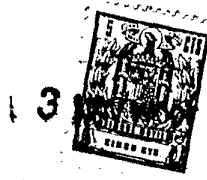
- 1-bencil-4- \angle 3-(N'-p-clorofenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
1-(4-fenil-butil)-4- \angle 3-(N'-fenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
1-fenil-4- \angle 3-(N'-etil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
1-fenil-4- \angle 3-(N'-o-clorofenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
5. 1-fenil-4- \angle 3-(N'-p-clorofenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
3,5-dimetil-4- \angle 3-(N'-metil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
3,5-dimetil-4- \angle 3-(N'-etil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
3,5-dimetil-4- \angle 3-(N'-bencil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
1,3,5-trimetil-4- \angle 3-(N'-fenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
10. 1-etil-3,5-dimetil-4- \angle 3-(N'-fenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol
1-fenil-3,5-dimetil-4- \angle 3-(N'-fenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol
4- \angle 1-(N'-fenil-piperazino)--propil-2 \angle 7-pirazol,
4- \angle 1-(N'-o-clorofenil-piperazino)--propil-2 \angle 7-pirazol,
4- \angle 1-(N'-m-clorofenil-piperazino)--propil-2 \angle 7-pirazol,
15. 4- \angle 1-(N'-p-clorofenil-piperazino)--propil-2 \angle 7-pirazol,
4- \angle 2-(N'-fenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
4- \angle 2-(N'-o-clorofenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,
4- \angle 2-(N'-m-clorofenil-piperazino)--propil \angle 7-pirazol,



= 57 =

319209

- 4- $\sqrt{2}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-propil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-o-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 5. 4- $\sqrt{4}$ -(N'-p-tolil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-o-metoxifenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-m-metoxifenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-p-metoxifenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-o-trifluormetilfenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 10. 4- $\sqrt{4}$ -(N'-m-trifluormetilfenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-p-trifluormetilfenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-(pimidil-2)-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-(pimidil-3)-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-(pimidil-4)-piperazino)-butil-pirazol,
- 15. 4- $\sqrt{4}$ -(N'-(tiazolil-2)-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{4}$ -(N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino)-butil-pirazol,
- 4- $\sqrt{5}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-pentil-pirazol,



319209

- 4-5-(N'-p-clorofenil-piperazino)-pentilpirazol,
- 4-6-(N'-fenil-piperazino)-hexilpirazol,
- 4-6-(N'-o-clorofenil-piperazino)-hexilpirazol,
- 4-6-(N'-p-clorofenil-piperazino)-hexilpirazol,
- 5. 4-7-(N'-o-clorofenil-piperazino)-heptilpirazol,
- 4-7-(N'-m-clorofenil-piperazino)-heptilpirazol,
- 4-7-(N'-p-clorofenil-piperazino)-heptilpirazol,
- 4-8-(N'-fenil-piperazino)-octilpirazol,
- 4-8-(N'-o-clorofenil-piperazino)-octilpirazol,
- 10. 4-8-(N'-m-clorofenil-piperazino)-octilpirazol,
- 4-8-(N'-p-clorofenil-piperazino)-octilpirazol,
- 4-9-(N'-o-clorofenil-piperazino)-nonilpirazol,
- 4-9-(N'-m-clorofenil-piperazino)-nonilpirazol,
- 4-9-(N'-p-clorofenil-piperazino)-nonilpirazol,
- 15. 4-10-(N'-fenil-piperazino)-decilpirazol,
- 4-10-(N'-o-clorofenil-piperazino)-decilpirazol,
- 4-10-(N'-m-clorofenil-piperazino)-decilpirazol,
- 4-10-(N'-p-clorofenil-piperazino)-decilpirazol,



3
319209

- 1-metil-4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 1-metil-4-(N'-o-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 1-metil-4-(N'-m-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 1-metil-4-(N'-p-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 5. 1-metil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-fenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-metil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-metil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-metil-4- $\frac{4}{4}$ -(N'-fenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 1-metil-4- $\frac{4}{4}$ -(N'-o-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 10. 1-metil-4- $\frac{4}{4}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 1-metil-4- $\frac{4}{4}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-butil-pirazol,
- 1-bencil-4-(N'-o-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 1-bencil-4-(N'-m-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 1-bencil-4-(N'-p-clorofenil-piperazino)-metil-pirazol,
- 15. 1-bencil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-fenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-bencil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-o-clorofenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-bencil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-m-clorofenil-piperazino)-etil-pirazol,
- 1-bencil-4- $\frac{2}{2}$ -(N'-p-clorofenil-piperazino)-etil-pirazol,



319209

- 1-bencil-4- $\sqrt{4}$ -(N'-o-chlorofenil-piperazino)-butil $\sqrt{7}$ -pirazol,
1-bencil-4- $\sqrt{4}$ -(N'-m-chlorofenil-piperazino)-butil $\sqrt{7}$ -pirazol,
1-bencil-4- $\sqrt{4}$ -(N'-p-chlorofenil-piperazino)-butil $\sqrt{7}$ -pirazol,
3,5-dimetil-4-(N'-fenil-piperazino)-metil-pirazol,
5. 3,5-dimetil-4- $\sqrt{4}$ -(N'-fenil-piperazino)-butil $\sqrt{7}$ pirazol,
3,5-dimetil-4- $\sqrt{4}$ -(N'-o-chlorofenil-piperazino)-butil $\sqrt{7}$ -pirazol,
1-etil-3,5-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-fenil-piperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol,
1,3,5-trimetil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-fenil-piperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol,
1-fenil-3,5-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -(N'-fenil-piperazino)-etil $\sqrt{7}$ -pirazol.



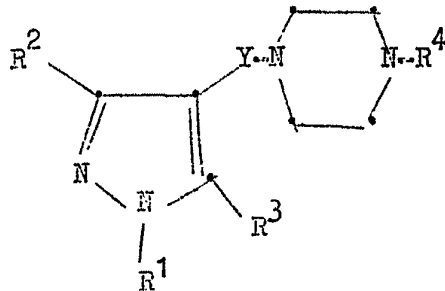
319209

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes alemanas N^o 62985 IVd/12p del 4.11.64 y N^o M 64086 IVd/12p del 9.2.65, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de 4-(omega-piperazinoalkil)-pirazoles, de la fórmula I
- 5.

10.



I

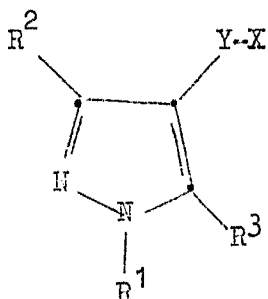
15.

en la que

R¹ significa H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo con 7 a 10 átomos de carbono o Ar,



- R^2 significa H o alkilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- R^3 significa H o alkilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- R^4 significa alkilo con 1 a 6 átomos de carbono,
5. cicloalkilo o cicloalkenilo con 5 a 7 átomos de carbono, aralkilo con 7 a 10 átomos de carbono, Ar o un radical heterocíclico con 3 a 10 átomos de carbono en total, y de 5 a 6 miembros, eventualmente condensado con un anillo bencénico y/o
10. eventualmente substituído mediante 1 a 3 grupos alkilo o alcoxi inferiores,
- Ar significa anilo con en total 6 a 12 átomos de carbono, substituído eventualmente mediante 1 a 3 grupos alkilo inferiores, alcoxi inferiores,
15. fenilo, hidroxilo, alquilmercapto inferiores, triluorometilo o átomos de halógeno o un grupo metilendioxo, e
- Y significa un radical de hidrocarburo con 1 a 10 átomos de carbono, de cadena rectilínea o ramificada,
20. así como sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



II

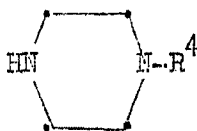
5. en la que

X significa Cl, Br, J, OH, aciloxi, alkilsulfo-
niloxi o alcoxi, con en cada caso 1 a 6 átomos
de carbono, o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos
de carbono,

10.

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

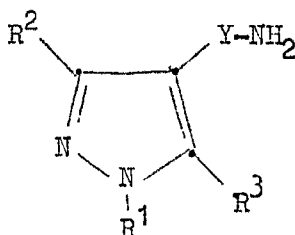
15.



III

20.

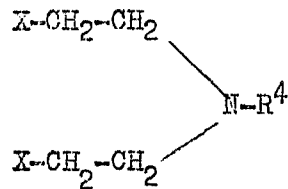
o porque un compuesto de la fórmula IV



IV



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



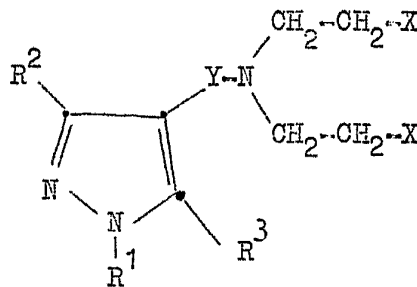
V

5. en la que

ambos grupos X también pueden significar juntos un átomo de oxígeno,

o porque un compuesto de la fórmula VI

10.



VI

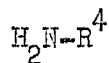
15.

en la que

ambos grupos X también pueden significar juntos un átomo de oxígeno,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VII

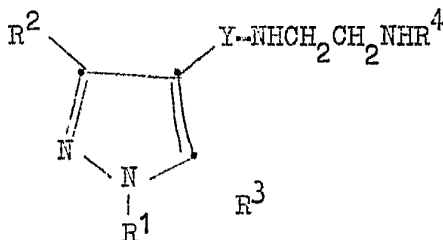
5.



VII

o porque un compuesto de la fórmula VIII

10.

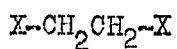


VIII

15.

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IX

20.



IX

o porque un compuesto de la fórmula X

= 67 = 319209 3



sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 3 de noviembre de 1965.

p.a.

JAIME ISERN

P. P.