

342556



JUL. 1967

Case 70.083

342556

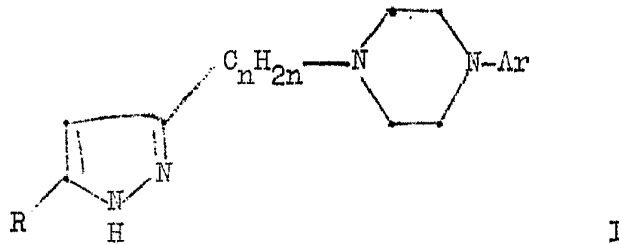
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS 3-(PIPERACI-
NOALQUIL)-PIRAZOLES", a favor de la firma alemana E. MERCK
Aktiengesellschaft, residente en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los 3-(piperacinoalquil)-
pirazoles de la fórmula I

5.



en la que

10.

R significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 áto-
mos de carbono,

**POOR
QUALITY**



- 2 -

342556

Ar significa fenilo, eventualmente substituido una o más veces por alquilo y/o alcóxilo con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, trifluorometilo y/o halógeno,

5.

y

n significa 1 a 4,

así como sus sales de adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Al par de buena compatibilidad, estas substancias manifiestan notables acciones depresoras del sistema nervioso central; por ejemplo, presentan acciones prolongadoras de la narcosis, potenciadoras de la narcosis, tranquilizantes y/o neurolépticas. Se han observado en ellas, además, propiedades hipotensoras, potenciadoras de la noradrenalina o la adrenalina y estimulantes, por ejemplo timoanalépticas y antagonistas de la tetrabenacina, así como antihistamínicas y broncoespasmolíticas.

15.

20. Por ejemplo, en la prueba de potenciación de la narcosis apoyándose en el método de Janssen y col. (J. Med. Pharm. Chem. 1, 281-297 -1959-) se alcanzaron en las ratas, con dosis por debajo del umbral de la narcosis de 7,5 mg/kg de hexobarbital sódico (por vía endovenosa), los siguientes índices ED₅₀:



342556

Substancia	Tiempo de actuación (minutos)	ED ₅₀ (vía subcutánea, mg/kg; entre paréntesis, los límites de confianza al 95 %)
5. 3-[2-(N'-m-clorofenil piperacino)-etil]-5-metil-pirazol	30	1,5 (1,2 - 1,9)
3-[2-(N'-m-tolilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol	30	3,4 (2,7 - 4,2)
10. cloropromacina	30	6,1 (5,3 - 7,1)
(substancia de comparación)	60	7,0 (6,2 - 7,9)

15. Los productos del procedimiento son por lo tanto, en dosis unas 4 y respectivamente 2 veces menor, activos con la misma intensidad que la substancia de comparación cloropromacina.

20. Los nuevos productos pueden, en consecuencia, emplearse como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

Objeto del invento es un procedimiento para preparar los 3-(piperacinoalquil)-pirazoles de la fórmula I, así como sus sales de adición de ácido, que se caracteriza:

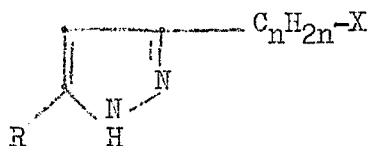


- 4 -

342556

a) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II

5.



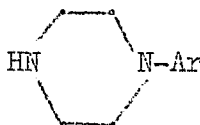
II

en la que

10. X significa un grupo OH, eventualmente esterificado reactivamente,

con un compuesto de la fórmula III

15.

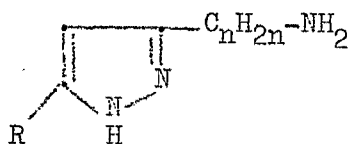


III

o bien

b) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IV

20.



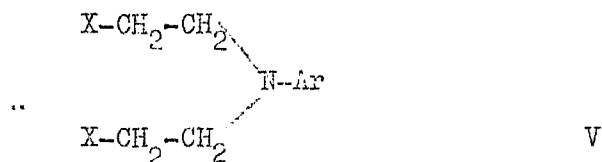
IV

25.

con un compuesto de la fórmula V



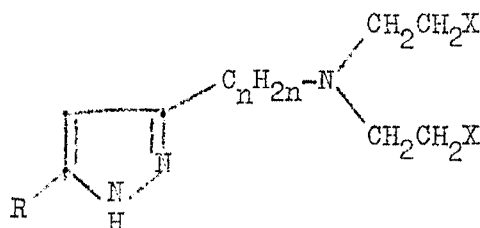
342556



5. donde los dos grupos X pueden significar también, juntos, un átomo de oxígeno,
o bien

c) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula VI

10.



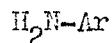
15.

VI

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

con un compuesto de la fórmula VII

20.



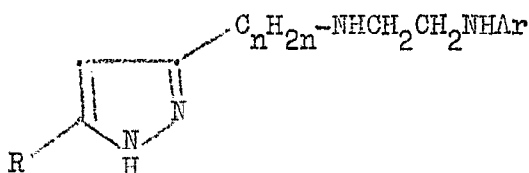
VII

o bien

d) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



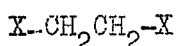
342556



VIII

5.

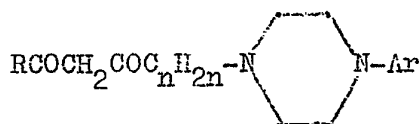
con un compuesto de la fórmula IX



IX

10. o bien

e) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula X



X

15.

con hidracina,

o bien

f) por tratarse un compuesto de la fórmula I, que contiene complementariamente uno o más grupos reemplazables

20. por hidrógeno y/o uno o más enlaces múltiples de C-C, con agentes dadores de hidrógeno,

y eventualmente convertirse un compuesto de la fórmula I, por tratamiento con ácido, en una sal de adición de ácido

25.

fisiológicamente compatible o liberarse de su sal de adición de ácido una base de la fórmula I.



342556

En las fórmulas II a X, los símbolos R, Ar, n y X tienen el significado que ya se ha expuesto.

- En calidad de grupos alquílicos en los radicales R y Ar entran en cuenta: metilo, etilo, n-propilo, 5. isopropilo, n-butilo, isobutilo y asimismo butilo secundario y butilo terciario.

- El radical Ar significa preferentemente fenilo, orto-, meta- o para-tolilo, 2,4-dimetilfenilo, orto-, meta- 10. o para-etilfenilo, p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, orto-, meta- o para-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, orto-, meta- o para-etoxifenilo, orto-, meta- o para-trifluorometilfenilo, orto-, meta- o para-fluorofenilo, orto-, meta- 15. o para-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, orto-, meta- o para-bromofenilo, 2,4-dibromofenilo u orto-, meta- o para-yodofenilo.

- El grupo $-C_nH_{2n}-$ significa preferentemente 20. $-(CH_2)_n-$, como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Puede significar además: $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(n-C_3H_7)-$ o $-CH(iso-C_3H_7)-$.

- En la definición de X se han de entender por 25. grupos OH esterificados reactivamente los que en la reacción con una amina pueden ser reemplazados por un grupo amínico, de preferencia los siguientes: aciloxilo, como



- 8 -

342556

acetoxilo, metansulfoniloxilo o p-toluensulfoniloxilo; y asimismo, en particular, Cl, Br o J. También es posible, en condiciones reductoras, actuar con compuestos de partida correspondientes a las fórmulas II, V, VI o IX, pero que en lugar de uno o dos radicales CH_2X contienen grupos de aldehído, de éster u otros de mayor grado de oxidación que en las condiciones de la reacción se reducen a grupos CH_2OH .

10. Por "grupos reemplazables por hidrógeno" se entienden en primer término los átomos de halógeno (preferentemente, átomos de cloro o de bromo) y además los grupos de carbonilo, hidroxilo y bencilo.

15. Los compuestos de la fórmula I son obtenibles preferentemente por reacción de 3-(haloalquil)-pirazoles, o de sus análogos de la fórmula II, con piperacinas 1-sustituidas de la fórmula III.

En calidad de compuestos de partida de la fórmula II entran sobre todo en consideración los siguientes pirazoles:

20. derivados de 3-clorometilo,
3-bromometilo,
3-yodometilo,
3-hidroximetilo,
3-(1-cloroctilo),
25. 3-(1-bromoetilo),
3-(1-yodoctilo),



342556

- 3-(1-hidroxiethyl),
- 3-(2-cloroethyl),
- 3-(2-bromoethyl),
- 3-(2-yodoethyl),
- 5. 3-(2-hidroxiethyl),
- 3-(3-cloropropilo),
- 3-(3-bromopropilo),
- 3-(3-yodopropilo),
- 3-(3-hidroxiopropilo),
- 10. 3-(4-clorobutilo),
- 3-(4-bromobutilo),
- 3-(4-yodobutilo),
- 3-(4-hidroxiobutilo) y asimismo de
- 5-metilo,
- 15. 5-etilo,
- 5-n-propilo,
- 5-isopropilo y
- 5-n-butilo

- 20. de dichos compuestos, así como los ésteres, en particular los metan- y p-toluen-sulfonatos, de los compuestos hidroxílicos que se han reseñado.

- En calidad de compuestos de la fórmula III se prefieren las piperacinas siguientes:

- 25. N-fenil-piperacina,
- N-o-tolil-piperacina,



342556

- N-m-tolil-piperacina,
- N-p-tolil-piperacina,
- N-p-ctilfenil-piperacina,
- N-o-metoxifenil-piperacina,
- 5. N-m-metoxifenil-piperacina,
- N-p-metoxifenil-piperacina,
- N-o-trifluorometilfenil-piperacina,
- N-m-trifluorometilfenil-piperacina,
- N-p-trifluorometilfenil-piperacina,
- 10. N-o-fluorofenil-piperacina,
- N-m-fluorofenil-piperacina,
- N-p-fluorofenil-piperacina,
- N-o-clorofenil-piperacina,
- N-meta-clorofenil-piperacina,
- 15. N-p-clorofenil-piperacina,
- N-o-bromofenil-piperacina,
- N-m-bromofenil-piperacina,
- N-p-bromofenil-piperacina,
- N-o-yodofenil-piperacina,
- 20. N-m-yodofenil-piperacina y
- N-p-yodofenil-piperacina.

Los compuestos de las fórmulas II y III, o bien son conocidas, o bien pueden prepararse con facilidad de manera análoga a la de los compuestos conocidos. Por ejemplo, puede reducirse éster de ácido pirazol-3-carboxílico, catalíticamente o con hidruro de litio-aluminio, a



342556

- 3-hidroximetilpirazoles. Las 2-hidroxi-4-pironas pueden convertirse con hidracina en hidracidas de ácido pirazol-3-acético, de las que pueden obtenerse por alcoholólisis los ésteres respectivos y por reducción de éstos los
5. 3-(2-hidroxi-etil)-pirazoles. Los 3-(3-hidroxi-propil)- o respectivamente 3-(4-hidroxi-butil)-pirazoles (II, X = OH, n = 3 ó 4) son accesibles por condensación de compuestos de carbonilo R-CO-CH₃ con gamma-butirolactona o respectivamente delta-valerolactona, que da 2-hidroxi-2-acilmetil-
10. tetrahidrofuranos o respectivamente -piranos, y reacción consecutiva con hidracina.

- Los compuestos halogenados respectivos (II, X = Cl, Br o J) se obtienen de los alcoholes, con cloruro de tionilo, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, por ejemplo;
15. los correspondientes acilatos y ésteres de ácido sulfónico, por esterificación ordinaria, por ejemplo con anhídridos o haluros de ácido como el anhídrido acético, el cloruro de metansulfonilo o el cloruro de p-toluenesulfonilo. Las piperacinas III se obtienen por reacción de aminas
20. de la fórmula VII con dietanolamina, morfolina o bis-(2-cloroetil)-amina, o también a partir de piperacina y haluros (preferentemente bromuros) de la fórmula ArX.

- La reacción de los compuestos II y III se desarrolla por métodos como los que son conocidos por la literatura para la alquilación de las aminas. Se actúa sin
25. disolvente, mediante fusión de los componentes entre sí, eventualmente en tubo cerrado o en autoclave; o también

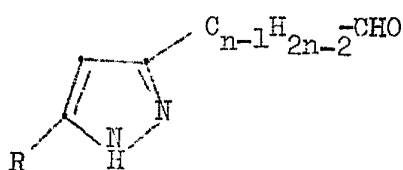


342556

- en presencia de un disolvente indiferente, como benceno, tolueno, xileno, cetonas como la acetona o la butanona, alcoholes como el metanol o el etanol, tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente también en mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. Es favorable añadir un agente acceptor de ácido, por ejemplo un hidróxido, carbonato, bicarbonato u otra sal de un ácido débil, de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (preferentemente de sodio, potasio o calcio), una base orgánica, como trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina, o un exceso de derivado de piperacina de la fórmula III. El tiempo de reacción se halla, según las condiciones que se apliquen, entre unos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción entre 0 y 200°, ordinariamente de 100 a 130°. Si se actúa sin disolvente a unos 120°, la reacción está terminada al cabo de $\frac{1}{2}$ hora a 2 horas aproximadamente. Cuando se emplean disolventes se necesita a veces un calentamiento de 12 a 24 horas para obtener buenos rendimientos.

- En una variante del método que antecede, puede hacerse reaccionar un aldehido de la fórmula XI

25.



XI



342556

- con piperacinas de las fórmula III, en las condiciones de una hidrogenación catalítica. Las condiciones para la reacción corresponden a las que se conocen para las alquilaciones reductivas por la literatura. Los aldehidos XI son
5. asequibles por oxidación de los respectivos alcoholes primarios de la fórmula II (X = OH).

- Los compuestos de la fórmula I son asequibles además por reacción de un 3-(aminoalquil)-pirazol de la fórmula IV con un compuesto de mostaza nitrogenada de la
10. fórmula V.

Los 3-(aminoalquil)-pirazoles son asequibles a partir de los 3-(haloalquil)-pirazoles de la fórmula II anteriores por reacción con amoníaco o con ftalimida-potasio; en particular, pueden emplearse los siguientes:

15. 3-aminometil-pirazol,
3-(2-aminooctil)-pirazol,
3-(3-aminopropil)-pirazol,
3-(4-aminobutil)-pirazol y
- los derivados 5-metílicos, 5-etílicos, 5-n-propílicos, 20. 5-isopropílicos y 5-n-butílicos de estos compuestos.

En calidad de compuestos de la fórmula V cabe señalar sobre todo:

- la bis-(2-clorooctil)-anilina,
la bis-(2-bromooctil)-anilina y
25. la N-fenilmorfolina,
- así como sus derivados substituidos en el núcleo aromático



342556

de manera análoga a la de las piperacinas de la fórmula III citadas antes.

- Viceversa, para preparar los compuestos de la fórmula I pueden hacerse reaccionar también compuestos
5. de mostaza nitrogenada de la fórmula VI (preparados acaso por reacción de los 3-haloalquilpirazoles de la fórmula II (X = Cl, Br, J) con dietanolamina, o de las aminas IV con etilenclorohidrina o con óxido de etileno, y conversión consecutiva de los grupos hidroxílicos en átomos de halógeno, por ejemplo con cloruro de tionilo) con aminas de
10. la fórmula VII, en condiciones semejantes. En calidad de compuestos de la fórmula VI entran en consideración, por ejemplo:
15. el 3-[bis-(2-clorooctil)-aminometil]-pirazol,
el 3-[2-(bis-(2-clorooctil)-amino)-etil]-pirazol,
el 3-[3-(bis-(2-clorooctil)-amino)-propil]-pirazol y
el 3-[4-(bis-(2-clorooctil)-amino)-butil]-pirazol,
así como sus derivados 5-metílicos, 5-etílicos, 5-n-propílicos, 5-isopropílicos y 5-n-butílicos, los correspondientes
20. compuestos de bis-(2-bromoetilo) y los 3-(morfolinoalquil)-pirazoles (obtenibles con facilidad a base de 3-(haloalquil)-pirazoles y morfolina); y en calidad de compuestos de la fórmula VII, la anilina y sus derivados sustituidos en el núcleo aromático por metilo, etilo, metoxilo,
25. trifluorometilo, flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse asimismo haciendo reaccionar 3-(2-aminooctilaminoalquil)-



342556

5. -pirazoles substituidos en el átomo N¹, de la fórmula VIII, con dihaluros de etileno de la fórmula IX (preferentemente cloruro o bromuro de etileno o compuestos análogos), con ventaja en presencia de agentes aceptores de ácido. Los compuestos VIII son asequibles haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula XI con un derivado etilendiamínico substituido de la fórmula Ar-NHCH₂CH₂NH₂, para formar una base Schiff, e hidrogenando ésta catalíticamente. En calidad de compuestos de la fórmula VIII cabe señalar, a título de ejemplos:
10. el 3-(2-anilinoetilaminometil)-pirazol,
el 3-[2-(2-anilinoetilamino)-etil]-pirazol,
el 3-[3-(2-anilinoetilamino)-propil]-pirazol,
15. el 3-[4-(2-anilinoetilamino)-butil]-pirazol
y sus derivados substituidos como antes en el núcleo aromático, así como los derivados 5-metílicos, 5-etílicos, 5-n-propílicos, 5-isopropílicos y 5-n-butílicos de estos compuestos.
20. Las reacciones de los compuestos IV con V o respectivamente de VI con VII se realizan normalmente en las condiciones que se han descrito antes para la reacción de los compuestos II con los III. En la reacción de VIII con IX, se emplean por lo general condiciones algo más enérgicas; por ejemplo, se calienta (eventualmente en presencia de un disolvente inerte de punto de ebullición alto
25. y de una base fuerte como el hidróxido o el carbonato só-



342556

dicos) a temperaturas entre 120 y 160°, agitando y durante 5 a 8 horas.

- Si se parte de una morfolina N-substituida, es ventajoso calentar durante algún tiempo a 230-240° su clorhidrato, junto con el del 3-(aminoalquil)-pirazol, con destilación del agua formada en la reacción.
- 5.

- Es asimismo posible hacer reaccionar un compuesto de 1,3-dicarbonilo de la fórmula X con hidracina. El procedimiento se desarrolla según los métodos conocidos para la formación de pirazoles a partir de compuesto de beta-carbonilo e hidracinas. De ordinario, se prepara la hidracina in situ, tratando una solución acuosa o alcohólica de su sulfato o clorhidrato con cantidades equivalentes de lejía de sosa cáustica o lejía potásica. En esta solución se instila el compuesto X, eventualmente disuelto en un disolvente orgánico inerte, como metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano y/o con refrigeración, y se lleva a término la reacción mediante reposo, agitación y/o calentamiento. La transformación se produce por lo general a temperaturas entre 0° y el punto de ebullición del disolvente empleado y queda terminada en un tiempo de algunos minutos hasta 10 horas.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de partida de la fórmula X pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos halogenados terminalmente, como la 1-bromo- o 1-cloro-pentan-diona-(2,4), con arilpiper-
- 25.



342556

cinas de la fórmula III. En calidad de compuestos de partida de la fórmula X entran en consideración, sobre todo:

- 5. la 1-(N'-fenilpiperacino)-pentandiona-(2,4),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-hexandiona-(2,4),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-heptandiona-(2,4),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-octandiona-(2,4),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-hexandiona-(3,5),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-heptandiona-(3,5),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-octandiona-(3,5),
- 10. la 1-(N'-fenilpiperacino)-nonandiona-(3,5),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-heptandiona-(4,6),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-octandiona-(4,6),
- la 1-(N'-fenilpiperacino)-octandiona-(5,7)

15. y sus derivados substituidos como antes en el núcleo aromático.

Asimismo es posible obtener un compuesto de la fórmula I partiendo de un producto preliminar con la misma estructura fundamental, pero que contenga complementariamente uno o más grupos reemplazables por hidrógeno y/o

20. uno o más enlaces dobles de C=C y/o uno o más enlaces triples de C≡C, y tratando éste con agentes dadores de hidrógeno.

Por ejemplo, se pueden reemplazar por hidrógeno átomos de cloro o de bromo en el núcleo aromático,

25. en el núcleo pirazólico o en la cadenaalquilénica, me-



342556

- diante hidrogenación catalítica o tratamiento con agentes químicos de reducción. Así es posible transformar 5-halopirazoles, por tratamiento con zinc y ácido clorhídrico o con fósforo y yoduro de hidrógeno, en los derivados pirazólicos deshalogenados. Por ejemplo, por esta vía se puede
5. reducir 5-bromo-3-(N'-fenilpiperacinometil)-pirazol (asequible: por reacción de éster etílico de ácido gamma-(N'-fenilpiperacino)-acetoacético con hidracina y reacción con oxibromuro de fósforo de la 3-(N'-fenilpiperacinometil)-pirazolona-(5) obtenida) a 3-(N'-fenilpiperacino-metil)-pirazol.
- 10.

- Es posible además, por ejemplo, hacer reaccionar 1-bencil-3-formilpirazoles con ácido malónico en piridina/piperidina, para formar ácidos pirazolil-(3)-acrílicos, los cuales pueden eventualmente hidrogenarse para convertirlos en ácidos beta-(pirazolil-3)-propiónicos; los cloruros de ácido de estos ácidos pueden transformarse con piperacinas 1-sustituidas de la fórmula III en las respectivas amidas de ácido y éstas (después de la disociación del grupo bencilico; véase más adelante), con
15. LiAlH_4 por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I; después de ello, en el caso del derivado de ácido acrílico, debe seguir una hidrogenación catalítica adicional.
- 20.

- En la preparación de las sustancias de la
25. fórmula I se emplean muchas veces con ventaja productos intermedios que tienen en la posición 1 del anillo pira-



342556

- zólico grupos protectores eliminables por reducción (véase más arriba). Asimismo se obtiene (por ejemplo, por reacción de 1-bencil-3-(3-aminopropil)-pirazol con N,N-bis-(2-cloroetil)-anilina) el 1-bencil-3-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-pirazol, que con hidrógeno excitado catalíticamente da el 3-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-pirazol. La disociación del grupo bencílico puede efectuarse también disolviendo o suspendiendo en amoníaco líquido el compuesto de bencilo y agregando sodio en pequeño exceso.
- 5.
10. Para las hidrogenaciones y/o hidrogenólisis catalíticas son aptos como catalizadores, por ejemplo: los catalizadores de metal noble, los catalizadores de níquel y los catalizadores de cobalto, así como el óxido cupro-crómico. Los catalizadores de metal noble pueden
15. hallarse aplicados a soportes (por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato cálcico o carbonato estroncico), en forma de catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) o en forma de catalizadores de metal finamente dividido. Los catalizadores de níquel y de cobalto se utilizan con-
20. venientemente en forma de metales de Raney, y el níquel también sobre kieselgur o piedra pómez, como soportes. La hidrogenación puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión normal o también a temperatura elevada y/o con presión elevada. De preferencia se actúa con presiones
25. entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y +150°; es conveniente realizar la reacción en presencia de un di-



342556

- solvente, como agua, metanol, etanol, isopropanol, butanol terciario, acetato de etilo, tetrahidrofurano o ácido acético. Para la hidrogenación puede echarse mano de las bases libres o de las sales respectivas, por ejemplo los
5. clorhidratos. Las condiciones de la hidrogenación deben elegirse de tal modo que los demás grupos o sistemas reducibles existentes en la molécula, por ejemplo el anillo pirazólico y el anillo aromático, no sean también atacados. Para la hidrogenación de enlaces dobles de C=C y para la
10. hidrogenólisis de grupos bencílicos se actúa por lo tanto preferentemente con presión normal, de tal modo que se interrumpe la hidrogenación después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno.

- Las reducciones con agentes químicos tales
15. como las citadas antes se efectúan por los métodos conocidos usuales y descritos en la literatura.

- Así, se puede actuar con hidruro de litio-aluminio en éter, tetrahidrofurano o éter di-n-butílico, de preferencia a temperatura de ebullición. En tal caso
20. es ventajoso muchas veces extraer continuamente con el disolvente en ebullición, por el método Soxhlet, las materias de partida difícilmente solubles.

- Los átomos de bromo en el núcleo pirazólico se reemplazan convenientemente por hidrógeno disolviendo
25. el pirazol en ácido clorhídrico concentrado, añadiendo un gran exceso de zinc y calentando algunas horas a unos 100°.



342556

Los átomos de cloro pueden, por ejemplo, disociarse reductivamente por mezcla del compuesto pirazólico con la misma cantidad de fósforo, adición de unos 4 volúmenes de ácido yodhídrico al 20 % y calentamiento en tubo a unos 170-180º,

5. durante una hora aproximadamente. En todos estos procedimientos hay que tener cuidado, como es lógico, de que al mismo tiempo otros grupos eventualmente presentes no reaccionen de manera indeseada con el reactivo empleado; por ejemplo, con yoduro de hidrógeno pueden disociarse grupos
10. alcoxílicos.

- Los productos de la fórmula I obtenidos por uno de los métodos anteriores se aíslan de las mezclas reaccionales de la manera ordinaria (por ejemplo, por extracción) y se purifican por destilación o cristalización de
15. las bases o de sus sales, principalmente los clorhidratos. También los métodos cromatográficos son utilizables para el aislamiento y la purificación.

- Los compuestos de la fórmula I pueden transformarse con un ácido, de la manera ordinaria, en las respectivas sales de adición de ácido. Para esta transformación entran en cuenta los ácidos que dan sales fisiológicamente inocuas. Pueden ser ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos,
20. monobásicos o polibásicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido píválico, el ácido
- 25.

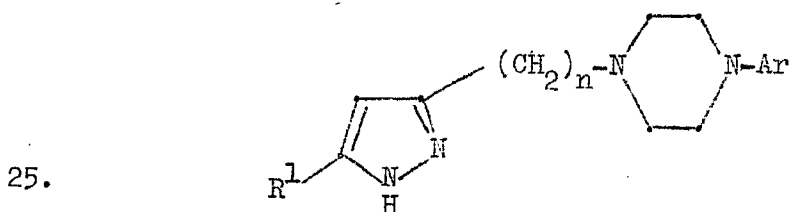


342556

- dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido pimólico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido málico; ácidos aminocarboxílicos; el ácido sulfamínico, el
5. ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido naftalin-mono-
10. y -di-sulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico; los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, como el ácido ortofosfórico.

- Las bases libres de la fórmula I pueden, si
15. se quiere, obtenerse de sus sales por tratamiento con bases fuertes, como el hidróxido sódico o potásico o el carbonato sódico o potásico.

- Preferentemente pueden prepararse según el
- invento los compuestos de las fórmulas que siguen, así como
20. sus sales de adición de ácido:





1967

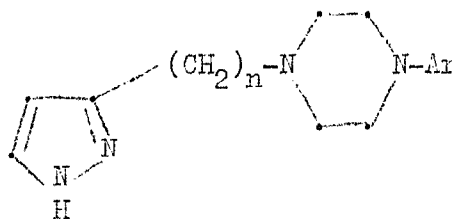
- 23 -

342556

donde

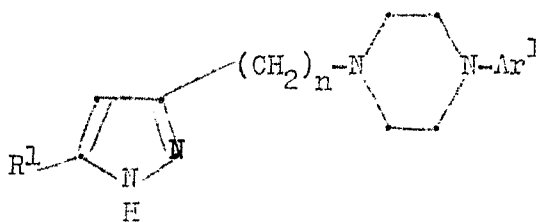
 R^1 significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono;

5.



XIII

10.

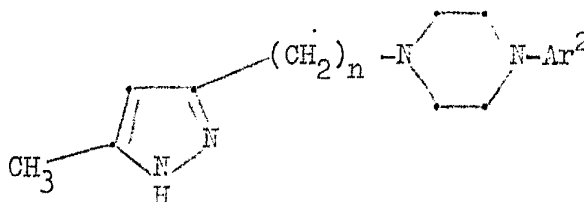


XIV

15. donde

 Ar^1 significa fenilo, orto-tolilo, meta-tolilo o para-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo u o-, m- o p-yodofenilo;

20.



XV

25.

donde

 Ar^2 significa fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-clorofenilo.



342556

- Los nuevos compuestos pueden emplearse en la Medicina humana y veterinaria en mezcla con los vehículos usuales para medicamentos. En calidad de sustancias de vehículo entran en consideración las materias orgánicas o inorgánicas que son aptas para aplicación enteral o parenteral y que no reaccionan con los nuevos compuestos, como por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los polietilenglicoles, las gomas, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina, la colestestina, etc. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, de preferencia oleosas o acuosas, así como las suspensiones, las emulsiones y los implantes. Para la aplicación enteral son aptas además las pastillas o las grageas, que eventualmente están esterilizadas o mezcladas con materias coadyuvantes, como son agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes, sales para modificar la presión osmótica o sustancias tampón.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las sustancias de este invento se aplican preferentemente en dosis de 2 a 100 mg por unidad de dosificación.
- 20.

E J E M P L O 1

- Se mezclan 7,2 g de 3-(2-clorooctil)-5-metilpirazol y 19,6 g de N-(m-clorofenil)-piperacina y se calienta la mezcla dos horas a 120-130°. Después del enfriamiento, se tritura la mezcla con amoníaco acuoso, frío, y
- 25.



1967

- 25 -

342556

se la extrae con benceno. El residuo de la extracción se libera por destilación de la N-(m-clorofenil)-piperacina sobrante, se filtra sobre gel de sílice (eluyente: acetona: benceno: cloroformo:metanol 4:4:2:1) y la base bruta que así se obtiene se convierte en el clorhidrato. Se obtienen 8 g de diclorhidrato de 3-[2-(N'-m-clorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, de punto de fusión 238-240° (en etanol). El trisulfato funde a 198-200°.

De manera análoga son asequibles:

10. el 3-[2-(N'-fenilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol, hidrato del diclorhidrato, de punto de fusión 174-176°;
- el 3-[2-(N'-o-clorofenilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol, diclorhidrato, de punto de fusión 216-218°;
15. el 3-[2-(N'-p-clorofenilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol, triclorhidrato, de punto de fusión 218-220°;
- el 3-[2-(N'-m-trifluorometilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, triclorhidrato, de punto de fusión 231-233°;
20. el 3-[2-(N'-m-tolil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, dihidrato de triclorhidrato, de punto de fusión 234-236°;
- el 3-[2-(N'-p-tolil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, dihidrato de triclorhidrato, de punto de fusión 226-228°;
25. el 3-[2-(N'-m-tercibutilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, triclorhidrato, de punto de fusión 231-233°;



342556

el 3-[2-(N'-p-metoxifenil)-piperacino)-otil]-5-metil-
-pirazol, hidrato de triclorhidrato, de punto de fusión
250-252°;

y a partir de 3-(3-cloropropil-5-metil-pirazol:

5. el 3-[3-(N'-m-clorofenil-piperacino)-propil]-5-metil-
-pirazol, hidrato de triclorhidrato, de punto de
fusión 158-160°; y
10. el 3-[3-(N'-o-clorofenil-piperacino)-propil]-5-metil-
-pirazol, hidrato de diclorhidrato, de punto de
fusión 152-154°.

E J E M P L O 2

15. Se agitan 14,4 g de 3-(2-cloroetil)-5-metil-
-pirazol y 16,2 g de N-fenil-piperacina en 200 cc de bu-
tanol y en presencia de 15,2 g de carbonato potásico an-
hidro, a 100-110°, durante 20 horas. Después del enfria-
miento, se separa de las sales precipitadas, por filtra-
ción, y se concentra el filtrado en vacío. Se trata el
20. residuo en un poco de butanol con ácido clorhídrico eté-
reo y después de breve calentamiento se filtra, para se-
parar las resinas precipitadas, y se deja enfriar. Se
obtienen 10 g de hidrato de diclorhidrato de 3-[2-(N'-
25. -fenilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol, de punto de fu-
sión 174-176° (en etanol).



342556

E J E M P L O 3

5. Se hierven durante 12 horas en 75 cc de to-
lueno 7,2 g de 3-(2-cloroetil)-5-metil-pirazol y 16,2 g
de N-fenil-piperacina. Después del enfriamiento, se separa
por succión el clorhidrato de N-fenilpiperacina que ha
cristalizado, se concentra el filtrado y se purifica el
residuo a través del clorhidrato. Se obtienen 9 g de hidra-
to de diclorhidrato de 3-[2-(N'-fenilpiperacino)-etil]-5-
-metil-pirazol, de punto de fusión 174-176° (en etanol).

10.

E J E M P L O 4

15. En una mezcla de 800 cc de acetona y 800 cc
de agua se hierven durante 24 horas 25,3 g de m-clorofe-
nil-bis-(2-cloroetil)-amina y 42 g de 3-(2-aminoetil)-5-
-metil-pirazol (obtenido por reacción de 3-(2-cloroetil)-
-5-metil-pirazol con ftalimida-potasio e hidrólisis). A
continuación se extrae en vacío la acetona, se alcaliniza
con lejía de sosa cáustica la mezcla acuosa y se extrae
20. ésta con benceno. El residuo de la fase bencénica se trans-
forma con ácido clorhídrico etéreo en el diclorhidrato de
3-[2-(N'-m-clorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol.
Punto de fusión: 238-240°.

25. E J E M P L O 5

En una mezcla de 300 cc de acetona y 300 cc



342556

- de agua se hierven durante 24 horas 10 g de [2-(5-metil-pirazolil-3)-etil]-bis-(2-clorooctil)-amina y 10,6 g de anilina. A continuación se concentra, se alcaliniza con lejía de sosa cáustica y se extrae con benceno. Del extracto bencénico, se obtiene, después del secado y de la eliminación del disolvente, el 3-[2-(N'-fenilpiperacino)-etil]-5-metil-pirazol, hidrato del diclorhidrato, de punto de fusión 174-176°.
- 5.

10. E J E M P L O 6

- Se disuelven en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado 20,9 g de 3-(3-morfolinopropil)-5-metil-pirazol y 13,7 g de m-clorocanilina. Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad, y a continuación se calienta el residuo a 230-240° durante 4 horas, con destilación del agua que se origina. Después del enfriamiento, se trata con lejía de sosa cáustica y se extrae con benceno. Eliminando el disolvente, se obtiene 3-[3-(N'-m-clorofenilpiperacino)-propil]-5-metil-pirazol, hidrato de triclorhidrato, de punto de fusión 158-160°.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 7

- En 500 cc de xileno hirviendo y en presencia de 2,1 g de bromuro de etileno y 25 g de carbonato sódico anhidro, en polvo, se agitan durante 10 horas 2,2 g de
- 25.



342556

5. 3-(2-anilinoctilaminometil)-pirazol (obtenible por reacción de 1-bencil-3-formil-pirazol con N-feniletildiamina, hidrogenación con óxido de platino, en etanol, de la base Schiff originada, lo que da 1-bencil-3-(2-anilinoctilaminometil)-pirazol, y disociación reductiva del grupo bencílico con sodio en amoníaco líquido). Después de la elaboración cromatográfica del producto de la reacción, se obtiene 3-(N'-fenil-piperacino-metil)-pirazol.

10. E J E M P L O 8

15. Agitando, se instila en una solución de 10 g de hidrato de hidracina en 60 cc de etanol una solución de 6 g de 1-(N'-fenilpiperacino)-pentandiona-(2,4) [obtenida por reacción de 1-fenil-piperacina con 1-cloro-pentandiona-(2,4)] en 40 cc de etanol. A continuación se calienta una hora en reflujo, se concentra, se añade lejía de sosa cáustica y benceno, se decanta y, después de la evaporación del benceno, se obtiene 3-(N'-fenilpiperacino-metil)-5-metil-pirazol, de punto de fusión 146-147°. Hidrato del monoclóridato, punto de fusión 200°.

20. E J E M P L O 9

25. Se hidrogenan a la presión normal y a temperatura de 55°, hasta que cesa la absorción de hidrógeno, 3 g de 3-[2-(N'-p-clorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-



342556

-pirazol con adición de 0,5 g de catalizador de carbón paladiado al 5 % en 40 cc de metanol. Se deja enfriar, se separa el catalizador por succión, se concentra la solución y se lava el residuo con ácido clorhídrico etéreo.

5. Después de recristalización en etanol, se obtienen 2,9 g de 3-[2-(N'-fenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol, hidrato del diclorhidrato, de punto de fusión 174-176°.

E J E M P L O 10

10. A una suspensión fina de 7,1 g de 1-bencil-3-(N'-fenilpiperacinometil)-pirazol en 65 cc de amoníaco líquido se añade en pequeños trozos 1-g de sodio. Se añaden 3 g de cloruro amónico y se deja evaporar el amoníaco. Luego se trata el residuo con un poco de agua, se extrae con cloroformo y se recristaliza en éter el residuo clorofórmico. Se obtiene 3-(N'-fenil-piperacino-metil)-pirazol.

El material de partida se obtiene así:

- a) Se disuelven en 50 cc de cloroformo 18,8 g de 1-bencil-3-hidroximetil-pirazol y se trata esta solución, por porciones, con 15 cc de cloruro de tionilo. Se hierve la mezcla durante 10 minutos y luego se la evapora. El residuo se trata con 37 g de N-fenil-piperacina y se calienta durante una hora a 120-130°. Después del enfriamiento, se tritura la mezcla con amoníaco acuoso y se la extrae con benceno. Se elimina del residuo de extracción la N-fenilpiperacina sobrante y se purifica la base que queda pasándola al clorhidrato. Se obtiene 1-bencil-3-
- 20.
- 25.



342556

-(N'-fenil-piperacino-metil)-pirazol.

5. b) En una solución de 16,2 g de N-fenil-piperacina y 11 g de trietilamina en 500 cc de éter absoluto se instilan, con agitación y refrigeración, 22 g de cloruro bruto de ácido l-bencil-pirazolil-3-carboxílico en 100 cc de éter absoluto. Terminada la reacción, se sacude a fondo con agua, se separa la fase orgánica después de tratarla con benceno, se la seca y se la concentra. Se seca la amida
10. de ácido, se la disuelve en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto y, con agitación y paso de nitrógeno absoluto, se instila la solución en una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de éter absoluto. Se hierve la mezcla reaccional durante 20 horas y, después de la
15. elaboración final ordinaria y la purificación cromatográfica, se obtiene l-bencil-3-(N'-fenil-piperacino-metil)-pirazol.

E J E M P L O 11

20. De manera análoga a la del Ejemplo 8, se disocia l-bencil-3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-5-metilpirazol con sodio en amoníaco líquido, para formar 3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-5-metilpirazol.

El material de partida se obtiene así:

25. A base de 11,9 g de N-fenil-N'-(3-cloropropil)-piperacina y 1,3 g de magnesio se prepara en 100 cc de

342556



- éter absoluto el compuesto Grignard. Se instila en éste una solución de 9,3 g de 1-bencil-3-formil-5-metil-pirazol en 100 cc de éter absoluto y, después de una hora de agitación, se descompone por adición de hielo y ácido
5. clorhídrico diluido, se alcaliniza con amoníaco acuoso, se separa la solución etérea, se la seca y se la concentra. El residuo bruto, constituido por (1-bencil-5-metil-pirazolil-3)-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-carbinol además de un poco de 1-(1-bencil-5-metil-pirazolil-3)-
10. -4-(N'-fenil-piperacino)-buteno, se hidrogena a la presión normal, en etanol y en presencia de carbón paladiado al 5 %. Se procede a la elaboración final ordinaria y se obtiene 1-bencil-3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-5-metil-pirazol.

15.

E J E M P L O 12

- En una suspensión de 4,5 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto se instilan 7,2 g de N'-(o-clorofenil)-piperacida de ácido
20. 5-metilpirazol-3-carboxílico en 75 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hierve la mezcla durante 20 horas. Después de añadir 70 cc de acetato de etilo, 4,5 cc de agua, 45 cc de lejía de sosa cáustica al 15 % y 13,5 cc más de agua,
25. se separa por succión el precipitado inorgánico y se le lava con éter. Concentrando el filtrado, se obtienen 6,5 g de 3-(N'-o-clorofenil-piperacino-metil)-5-metil-pirazol



1967

- 33 -

342556

oleoso. El diclorhidrato funde a 225-227°.

El material de partida se obtiene así:

5. Se calientan a 90-100° durante una hora 4,2 g de anhídrido de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (preparado a partir de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico por tratamiento con cloruro de tionilo) y 8 g de N-(o-clorofenil)-piperacina. La fusión se solidifica durante el calentamiento. A continuación se trata con etanol, se hierve, se separa por succión después del enfriamiento y se lava por último con etanol frío. Se obtienen 7,2 g de N'-(o-clorofenil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico, de punto de fusión 194-197°.

De manera análoga se obtienen:

15. - a partir de N'-(m-clorofenil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (punto de fusión, 145-147°):
3-(N'-m-clorofenil-piperacino-metil)-5-metilpirazol, solvato etanólico del triclorhidrato, de punto de fusión 190-194° (descomposición);
20. - a partir de N'-(p-clorofenil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (punto de fusión, 152-154°):
3-(N'-p-clorofenil-piperacino-metil)-5-metilpirazol, de punto de fusión 138-140°; punto de fusión del diclorhidrato, 193-195°;
- 25.



342556

- a partir de N'-(p-tolil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (punto de fusión, 175-176°):
5. 3-(N'-(p-tolil)-piperacino-metil)-5-metilpirazol, de punto de fusión 140-142°; punto de fusión del triclorhidrato, 195-197°;
- a partir de N'-(p-metoxifenil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico:
10. 3-(N'-(p-metoxifenil)-piperacino-metil)-5-metilpirazol, de punto de fusión 156-157°; punto de fusión del triclorhidrato, 218-219°;
- a partir de N'-(m-trifluorometilfenil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (de punto de fusión 198-200°):
15. 3-(N'-(m-trifluorometilfenil)-piperacino-metil)-5-metilpirazol, hidrato del triclorhidrato, de punto de fusión 159-162°;
- y a partir de N'-(m-tolil)-piperacida de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (de punto de fusión 130-132°):
20. 3-(N'-(m-tolil)-piperacino-metil)-5-metilpirazol, diclorhidrato, de punto de fusión 214-217°.

E J E M P L O 13

25.

Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de los 3-(omega-clorocalquil)-pirazoles y



342556

las N-arilpiperacinas fundamentales pueden obtenerse:

- el 3-[2-(N'-fenil-piperacino)-etil]-pirazol
- el 3-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-pirazol
- el 3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-pirazol,

5.

así como los 5-metilpirazoles siguientes:

- 3-[2-(N'-o-tolil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol
- 3-[2-(N'-o-tercibutilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-
- pirazol

10.

- 3-[2-(N'-p-tercibutilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-
- pirazol

3-[2-(N'-o-metoxifenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-m-metoxifenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

- 3-[2-(N'-o-trifluorometilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-
- pirazol

15.

- 3-[2-(N'-p-trifluorometilfenil-piperacino)-etil]-5-metil-
- pirazol

3-[2-(N'-o-fluorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-m-fluorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

20.

3-[2-(N'-p-fluorofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-o-bromofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-m-bromofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-p-bromofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-o-yodofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

25.

3-[2-(N'-m-yodofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[2-(N'-p-yodofenil-piperacino)-etil]-5-metil-pirazol

3-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-5-metil-pirazol



342556

- 3-[3-(N'-p-clorofenil-piperacino)-propil]-5-metil-pirazol
3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-5-metil-pirazol
3-[4-(N'-o-clorofenil-piperacino)-butil]-5-metil-pirazol
3-[4-(N'-m-clorofenil-piperacino)-butil]-5-metil-pirazol
5. 3-[4-(N'-p-clorofenil-piperacino)-butil]-5-metil-pirazol
y los 5-etilpirazoles siguientes:
3-(N'-fenilpiperacino-metil)-5-etil-pirazol
3-(N'-o-clorofenil-piperacino-metil)-5-etil-pirazol
3-(N'-m-clorofenil-piperacino-metil)-5-etil-pirazol
10. 3-(N'-p-clorofenil-piperacino-metil)-5-etil-pirazol
3-[2-(N'-fenil-piperacino)-etil]-5-etil-pirazol
3-[2-(N'-o-clorofenil-piperacino)-etil]-5-etil-pirazol
3-[2-(N'-p-clorofenil-piperacino)-etil]-5-etil-pirazol
3-[3-(N'-fenil-piperacino)-propil]-5-etil-pirazol
15. 3-[3-(N'-o-clorofenil-piperacino)-propil]-5-etil-pirazol
3-[3-(N'-m-clorofenil-piperacino)-propil]-5-etil-pirazol
3-[3-(N'-p-clorofenil-piperacino)-propil]-5-etil-pirazol
3-[4-(N'-fenil-piperacino)-butil]-5-etil-pirazol
3-[4-(N'-o-clorofenil-piperacino)-butil]-5-etil-pirazol
20. 3-[4-(N'-m-clorofenil-piperacino)-butil]-5-etil-pirazol
3-[4-(N'-p-clorofenil-piperacino)-butil]-5-etil-pirazol.

- - - - -



1967

- 37 -

342556

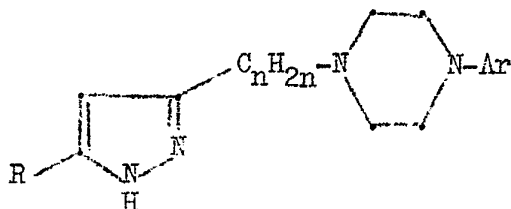
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana M 70 083 IVd/12p del 2 de Julio de 1.966.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de los 3-(piperacinoalquil)-pirazoles de la fórmula I

10.



15.

en la que

R significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

Ar significa fenilo, eventualmente substituido una o más veces por alquilo y/o alcoxilo con 1 a 4

20.

átomos de carbono en cada caso, por trifluorometilo y/o por halógeno,

y

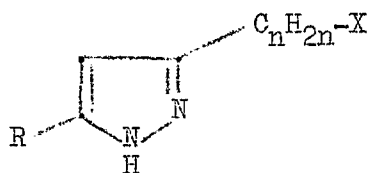
n significa 1 a 4,

342556



así como de sus sales de adición de ácido, caracterizado
por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II

5.

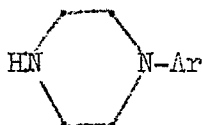


II

en la que

10. X significa un grupo OH, eventualmente esterifi-
cado de modo reactivo,
con un compuesto de la fórmula III

15.

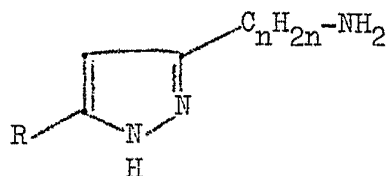


III

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IV

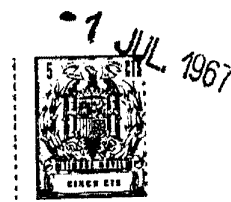
20.



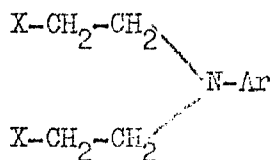
IV

25.

con un compuesto de la fórmula V



342556



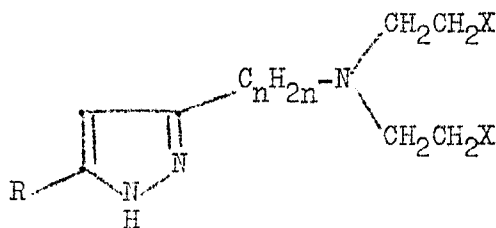
V

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

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula VI

10.

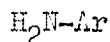


VI

15.

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

con un compuesto de la fórmula VII



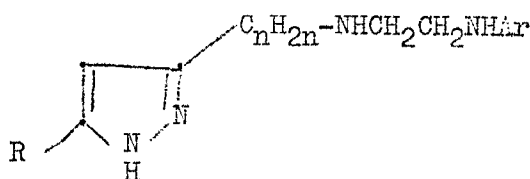
VII

20.

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula VIII

25.



VIII

342556

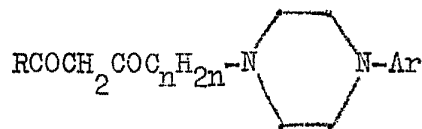


con un compuesto de la fórmula IX



5. o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula X



X

10.

con hidracina,

o bien

15. por tratarse un compuesto de la fórmula I, que contiene complementariamente uno o más grupos reemplazables por hidrógeno y/o uno o más enlaces múltiples de C-C, con agentes reductores,

20. y eventualmente convertirse un compuesto de la fórmula I, por tratamiento con ácido, en una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable o liberarse de su sal de adición de ácido una base de la fórmula I.

2.- Procedimiento para la preparación de los 3-(piperacinoalquil)-pirazoles.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 40 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 de Julio de 1.967

P. a.

JAIMÉ ISERN
[Handwritten signature]
FUNDACIÓN LUIS ARY PADILLA