

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: sg- P 22 01 889.

410618

Int. Cl.: C07 D // A61M

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de arilpiperazinas.

=====

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, en
tidad alemana, residente en Darmstadt, República Fede-
ral Alemana.

=====

La presente invención se refiere a arilpiperazi-
nas de fórmula general I

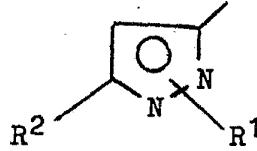
R - A - Z

I


**POOR
QUALITY**



en la que R significa



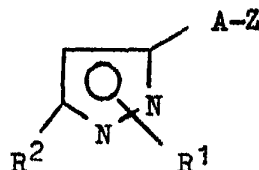
410618

5. ó R²-Q-, R¹ significa H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Ar ó COR³; R² significa H ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R³ significa alquilo o arilo, en caso dado insaturado, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, arilo en caso dado sustituido, una o varias veces, por grupos alquilo, amino o metoxi, con un total hasta 10 átomos de carbono, NH₂, N(CH₃)₂ ó alcoxi con hasta 4 átomos de carbono; Q significa
10. -CX¹=CH-CO-, -C≡C-CO-, -CH=CX¹-CO-, -CHX¹-CHX¹-CO-, -CO-CH=CX¹-, -CO-C≡C-, -CO-CX¹=CH- ó -CO-CHX¹-CHX¹; X¹ significa Cl, Br, I, aciloxi con 1 a 7 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono, OR⁴, SH, SR⁴, NR⁵R⁶, Z ó NH-NH-COR³; R⁴ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Ar, Ar-alquilo, -C(COR²)=CH-A-Z ó -CR²=CH-CO-A-Z; R⁵ significa H ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R⁶ significa H, alquilo, en caso dado sustituido, con un total hasta 30 átomos de carbono ó Ar; R⁵ y R⁶ significan, juntos, también -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- ó -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂; A significa C_nH_{2n}; n representa
20. 1 a 4; Z significa -N  N-Ar y Ar significa fenilo, en caso dado sustituido una o varias veces por grupos alquilo y/o alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo y/o halógeno, pudiendo los grupos X¹ y Ar ser iguales o diferentes entre sí, así como las sales de adición de ácidos fisiológicamente compatibles.
- 25.

A continuación se subdividen estas sustancias en las



ceto-alquil-piperazinas de fórmula $R^2-Q-A-Z$ (denominadas a continuación Ia) y las pirazolil-alquil-piperazinas de fórmula



(denominadas a continuación Ib).

5. Una parte de los compuestos de fórmula I es conocido. Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ib, donde R^1 significa H ó COR^3 , son valiosos medicamentos que, con buena compatibilidad, muestran, entre otros, efectos centraldepresivos dignos de destacar. La obtención de estos compuestos y sus propiedades se describen en la solicitud de patente alemana P 16 20 016 ó bien P 21 10 568.

10. Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma especialmente ventajosa y racional si, primeramente, un compuesto de carbonilo de fórmula general II



donde Y significa $-A-X^1$ ó $-C_nH_{2n-1}$, se hace reaccionar con una arilpiperazina de fórmula general III



15. En este caso se obtienen productos intermedios de fórmula general Ia, que hasta ahora no han sido descritos. Estos se pueden transformar por reacción con derivados de hidrazina de fórmula general IV



410618

- 4 -



en los derivados pirazólicos de fórmula Ib.

En caso deseado se puede transformar un producto intermedio Ia obtenido en otro producto intermedio de fórmula Ia y, entonces, transformar éste en Ib por reacción con IV.

5. Además, es posible transformar un producto Ia ó Ib obtenido, por tratamiento con un ácido, en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible o bién liberarle de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

10. El objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de arilpiperazinas de fórmula general I, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III, y, si se desea, el producto intermedio obtenido, de fórmula general Ia, se transforma en otro producto intermedio de fórmula Ia y/o se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula general asi como, en caso dado, el producto obtenido se transforma, por tratamiento con un ácido, en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible y/o de una de sus sales de adición de ácido se libera mediante tratamiento con una base.
- 15.
- 20.

Son, además, objeto de la presente invención los nuevos productos intermedios de la fórmula general Ia.

25. En lo anterior y a continuación tienen, siempre que no se indique expresamente lo contrario, R, R¹ a R⁶, Q, X¹, A, n, Z y Ar los significados indicados en la fórmula I; Y tiene el significado indicado en la fórmula II.

30. Como grupos alquilo en los restos R¹ a R⁶ entran en consideración, preferentemente, metilo y etilo, además, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo y terc.butilo.



410618

- El resto Ar significa preferentemente fenilo, en caso dado sustituido en forma simple en la forma indicada, especialmente fenilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-clorofenilo. Ar puede significar, además, por ejemplo: dimetilfenilo, tal como 2,4-dimetilfenilo, o-, m- ó p-etilfenilo, o-, m- ó p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo, dimetoxifenilo, tal como 3,4-dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, tal como 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, o-, m- ó p-etoxifenilo, o-, m- ó p-trifluormetilfenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, dibromofenilo, tal como 2,4-dibromofenilo, o-, m- ó p-yodofenilo.

- R³ significa preferentemente alquilo inferior, por ejemplo, uno de los restos alquilo indicados, pero también, por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo ó n-decilo, vinilo, alilo, etinilo; aralquilo, en caso dado insaturado, tal como bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, estirilo o feniletinilo; arilo en caso dado sustituido como se ha indicado, tal como fenilo, 1- ó 2-naftilo, o-, m- ó p-tolilo, 2,4-dimetilfenilo, o-, m- ó p-etilfenilo, p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, p-aminofenilo ó p-dimetilaminofenilo; alcoxi con hasta 4 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi, ó terc.butoxi; amino ó dimetil amino.

- El resto Q significa preferentemente $-CX^1=CH-CO$.
- El resto X¹ se disocia en el transcurso de la reacción

410618-6-



a los derivados pirazólicos Ib. Por esta razón, la clase de este resto no es crítica; prácticamente son adecuados todos los restos X^1 que se pueden eliminar bajo las condiciones de reacción con III ó bien IV, esto es, preferentemente bajo condiciones básicas.

5.

X^1 es preferentemente Br, Cl ó Z. En la definición de X^1 representa aciloxi preferentemente alcaniloxi inferior, tal como acetoxi ó benzoiloxi; alquilsulfoniloxi significa metano- ó etanosulfoniloxi; arilsulfoniloxi significa benceno-, p-tolueno- ó naftalinasulfoniloxi.

10.

El resto A significa preferentemente $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$. A puede significar, además: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)-$.

15.

El resto Y significa preferentemente $-\text{A}-\text{Cl}$, $-\text{A}-\text{Br}$ ó un resto alquénilo con n átomos de carbono.

20.

En especial tiene la invención por cometido desarrollar una síntesis nueva, ventajosa y racional para la obtención de la 1- \int 2-(5-metilpirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina, especialmente valiosa como medicamento. Según la presente invención esta síntesis consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula II ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $n = 2$) con un compuesto de fórmula III ($\text{Z} = 4\text{-m-clorofenil-piperazino}$) y el producto intermedio obtenido, de fórmula Ia ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{Z} = 4\text{-m-clorofenil-piperazino}$) con hidrazina.

25.

Entre los compuestos de fórmula II sean destacados:

30.

a) las alquenonas $\text{R}^2-\text{CX}^1=\text{CH}-\text{CO}-\text{A}-\text{X}^1$ (II a), por ejemplo, las dicloro-alquenonas, tal como 1,5-dicloro-4-hexen-3-ona, ob



- tenible, por ejemplo por adición de cloruros de ácido clorograso Cl-CO-A-Cl a alquinas $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{CH}$;
5. b) las alcadienonas $\text{R}^2\text{-CX}^1\text{=CH-CO-C}_n\text{H}_{2n-1}$ (II b), por ejemplo, las cloroalcadienonas, tal como 5-cloro-1,4-hexadien-3-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de IIa o de cetonas trisustituidas $\text{R}^2\text{-C(X}^1)_2\text{-CH}_2\text{-CO-A-X}^1$ que, a su vez, se obtienen por adición de derivados de ácido graso $\text{X}^1\text{-CO-A-X}^1$ (por ejemplo, Cl-CO-A-Cl) a alquenos $\text{R}^2\text{-CX}^1\text{=CH}_2$ (por ejemplo, $\text{R}^2\text{-CCl=CH}_2$);
10. c) las alquinonas $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{C-CO-A-X}^1$ (II c), por ejemplo, las cloroalquinonas, tal como 1-cloro-4-hexin-3-ona, obtenible, por ejemplo, por reacción de aldehidos HOC-A-X^1 con Na-alquinas $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{CNa}$ y oxidación de los carbinoles obtenidos $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{C-CHOH-A-X}^1$;
15. d) las alqueninas $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{C-CO-C}_n\text{H}_{2n-1}$ (II d), por ejemplo, la 1-hexen-4-in-3-ona, obtenible por ejemplo, por reacción de aldehidos insaturados $\text{HOC-C}_n\text{H}_{2n-1}$ con Na-alquinas $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{CNa}$ y oxidación de los carbinoles $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{C-CHOH-C}_n\text{H}_{2n-1}$ obtenidos;
20. e) las alquenonas $\text{R}^2\text{-CH=CX}^1\text{-CO-A-X}^1$ (II e), por ejemplo, las dicloro-alquenonas, tal como 1,4-dicloro-4-hexeno-3-ona, obtenible, por ejemplo, por adición de derivados de ácido graso insaturados $\text{R}^2\text{-CH=CX}^1\text{-COX}^1$ (por ejemplo, $\text{R}^2\text{-CH=CCl-COCl}$) a alquenos C_nH_{2n} en presencia de AlCl_3 ;
25. f) las alcadienonas $\text{R}^2\text{-CH=CX}^1\text{-CO-C}_n\text{H}_{2n-1}$ (II f), por ejemplo, las cloroalcadienonas, tal como 4-cloro-1,4-hexadien-3-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de IIe;
- g) las alcanonas $\text{R}^2\text{-CHX}^1\text{-CHX}^1\text{-CO-A-X}^1$ (II g), por ejemplo, las tricloroalcanonas, tal como 1,4,5-tricloro-hexan-3-ona, obtenible, por ejemplo, por adición de derivados de
- 30.

410618

- 8 -



- ácido graso $R^2-CHX^1-CHX^1-COX^1$ (por ejemplo, $R^2-CHCl-CHCl-COCl$) a alquenos C_nH_{2n} en presencia de $AlCl_3$;
5. h) las alquenonas $R^2-CHX^1-CHX^1-CO-C_nH_{2n-1}$ (II h), por ejemplo, las dicloroalquenonas, tal como 4,5-dicloro-1-hexen-3-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de IIg, especialmente de los productos de partida con restos X^1 diferentes, tal como 1-bromo-4,5-diclorohexan-3-ona;
10. i) las alquenonas $R^2-CO-CH=CX^1-A-X^1$ (II i), por ejemplo, las dicloroalquenonas tal como 4,6-dicloro-3-hexen-2-ona, obtenibles, por ejemplo, por adición de derivados de ácido graso R^2-CO-X^1 (tal como R^2-COCl) a alquinas $HC\equiv C-A-X^1$;
15. j) las alcadienonas $R^2-CO-CH=CX^1-C_nH_{2n-1}$ (II j), por ejemplo, las cloroalcadienonas, tal como 4-cloro-3,5-hexadien-2-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de IIIi;
20. k) las alquinonas $R^2-CO-C\equiv C-A-X^1$ (II k), por ejemplo, las cloroalquinonas, tal como 6-cloro-3-hexin-2-ona, obtenible, por ejemplo, por reacción de aldehidos R^2-CHO con Na-alquinas $NaC\equiv C-A-X^1$ y oxidación de los carbinoles $R^2-CHOH-C\equiv C-A-X^1$ obtenidos, o por reacción de cetoalquinoles $R^2-CO-C\equiv C-A-OH$ con, por ejemplo, $SOCl_2$ ó PBr_3 ;
25. l) las alqueninonas $R^2-CO-C\equiv C-C_nH_{2n-1}$ (II l), por ejemplo, la 5-hexen-3-in-2-ona, obtenible, por ejemplo, por reacción de aldehidos R^2-CHO con Na-alquinas $NaC\equiv C-C_nH_{2n-1}$ y oxidación de los carbinoles $R^2-CHOH-C\equiv C-C_nH_{2n-1}$ obtenidos;
30. m) las alquenonas $R^2-CO-CX^1=CH-A-X^1$ (II m), por ejemplo, las dicloroalquenonas tal como 3,6-dicloro-3-hexen-2-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de II ó (véase más abajo);
- n) las alcadienonas $R^2-CO-CX^1=CH-C_nH_{2n-1}$ (II n), por ejemplo,



- las cloroalcadienonas, tal como 3-cloro-3,5-hexadien-2-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de $II\ m$ ó $II\ o$ (véase más abajo);
5. o) las alcanonas $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-A-X^1$ ($II\ o$), por ejemplo, las tricloroalcanonas, tal como 3,4,6-triclorohexan-2-ona, obtenible, por ejemplo, por adición de $(X^1)_2$ (por ejemplo, adición de cloro) a alquenonas $R^2-CO-CH=CH-A-X^1$;
10. p) las alquenonas $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-C_nH_{2n-1}$ ($II\ p$), por ejemplo, las dicloroalquenonas, tal como 3,4-dicloro-5-hexen-2-ona, obtenible, por ejemplo, por disociación de HX^1 de $II\ o$, especialmente de los productos de partida con restos X^1 diferentes, tal como 3,4-dicloro-6-bromo-hexan-2-ona.

15. Estos diferentes compuestos de carbonilo de fórmula II se descomponen en dos grupos de compuestos ($IIa - IIh$ por una parte y $IIIi - IIp$ por otra parte), que se pueden transformar entre sí por adición o disociación simple o múltiple de HX^1 . Por ejemplo, IIg se puede transformar por disociación de HX^1 a través de IIa y IIc en IId .

20. Como las reacciones ulteriores con la aril-piperazina $H-Z$ (III), o bien con el derivado de hidrazina $R^1-NH-NH_2$ (IV) transcurren como mínimo en unas condiciones bajo las cuales se puede disociar HX^1 , es posible que algunos productos de partida de fórmula II no se aislen, sino que solamente se obtengan o bien sean pasados in situ. Por la misma razón es posible, y en una serie de casos también ventajoso, emplear mezclas de distintos compuestos de fórmula II en la reacción.

25. Adicionalmente a los distintos compuestos de fórmula II pueden estar contenidos en estas mezclas precursores de los compuestos II , de los cuales estos se forman in situ. Así, por

30.



ejemplo, también es posible emplear derivados de compuestos de fórmula II en los cuales el grupo carbonilo está funcionalmente modificado.

5. Una forma de realización de la invención, especialmente ventajosa, consiste en emplear, en lugar del compuesto II, una mezcla que se obtiene por reacción de un derivado de ácido graso de fórmula $X^1-CO-A-X^1$ (por ejemplo, cloruro 3-cloropropionílico) con un alqueno de fórmula $R^2-CX^1=CH_2$ (por ejemplo, 2-cloropropeno) y que, además de los correspondientes
10. compuestos IIa y IIb, se compone principalmente de cetonas trisustituidas de fórmula $R^2-C(X^1)_2-CH_2-CO-A-X^1$ (por ejemplo, 1,5,5-triclorohexan-3-ona). Esta mezcla se puede tratar con una base que produce una disociación de HX^1 y, en caso deseado, aislar los productos que se forman, por ejemplo, IIa; pre-
15. parativamente más ventajoso es, sin embargo, emplear la mezcla directamente en la reacción, con lo que los productos de partida IIa ó bien IIb se forman in situ.

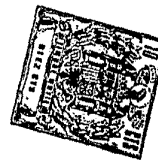
20. Algunos de los compuestos de partida mencionados, por ejemplo, las alquenonas IIa, se pueden presentar además en forma de cis- y trans-isómeros.

Se pueden emplear en forma de una mezcla de estos isómeros o también en forma de los componentes cis ó bien transpuros aislados.

25. Si en un compuesto II existen varios restos X^1 entonces estos son preferentemente iguales; sin embargo también pueden ser diferentes entre sí. Por razones de conveniencia X^1 es preferentemente Cl. En casos individuales puede ser sin embargo preparativamente ventajoso emplear compuestos de partida con otros restos X^1 . Por ejemplo, las dibromo-alquenonas
30. de fórmula $R^2-CBr=CH-CO-A-Br$ (IIa; ámbos $X^1 = Br$), obteni-



- bles por adición de bromuros de ácido bromograso de fórmula Br-CO-A-Br a alquinas de fórmula $\text{R}^2\text{-C}\equiv\text{CH}$ en presencia de AlCl_3 . Las aciloxi-alquienonas de fórmula $\text{R}^2\text{-C(Oacilo)=CH-CO-A-Cl}$ (IIa, $\text{X}^1 = \text{Oacilo}$ ó bien Cl) se obtienen por reacción de cloruros de ácido clorograso de fórmula Cl-CO-A-Cl con isoalquenilacilatos de fórmula $\text{R}^2\text{-C(Oacilo)=CH}_2$ en presencia de ácidos Lewis, tal como AlCl_3 . En forma análoga se efectúa la reacción de los cloruros de ácido clorograsos con los isoalqueniléteres de fórmula $\text{R}^2\text{-C(OR}^4\text{)=CH}_2$ (o bien isoalqueniltioéteres de fórmula $\text{R}^2\text{-C(SR}^4\text{)=CH}_2$) a las étercetonas de fórmula $\text{R}^2\text{-C(OR}^4\text{)=CH-CO-A-Cl}$ (o bien a tioétercetonas de fórmula $\text{R}^2\text{-C(SR}^4\text{)=CH-CO-A-Cl}$).
- Las aril-piperazinas de fórmula H-Z (III) son conocidas.
- La reacción de los compuestos de fórmulas II y III se puede efectuar en una proporción molar de 1:1 o en presencia de un exceso de uno de los participantes en la reacción. En muchos casos es conveniente emplear un exceso de arilpiperazina III, especialmente cuando en el compuesto II están contenidos varios grupos X^1 . Un exceso de uno de los componentes de reacción puede servir simultáneamente como disolvente. Convenientemente se efectúa la reacción, sin embargo, en presencia de un disolvente inerte adicional. Como tales son adecuados, por ejemplo: los hidrocarburos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno; los éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano; los nitrilos, tal como acetonitrilo; los alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ó 2-etoxietanol; las amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilúrea,



5. triamidahexametilfosfórica; los sulfóxidos, tal como dimetil-sulfóxido; los hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno; las cetonas, tales como acetona o butanona.

10. Son, además, adecuadas las mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. El acetonitrilo es especialmente adecuado como disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas entre -20 y $+150^{\circ}$, preferentemente entre 20 y 100° . Por regla general se desarrolla en forma llana ya a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción oscilan entre algunos minutos y varios días, según el producto de partida empleado y la temperatura seleccionada. También es posible agregar un agente aceptor de ácido, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina, dietilanilina, piridina o quinolina.

15. Es posible transformar el producto formado de fórmula Ia, por ejemplo, antes de la ulterior reacción con el derivado de hidrazina IV, en otro producto de la fórmula Ia. De especial importancia práctica es la transformación de un producto Ia ($X^1 = Cl$ u otro resto) en un derivado de piperazina del tipo Ia ($X^1 = Z$). Estos productos intermedios se forman si en la reacción de II con III se emplea la arilpiperazina III en exceso.

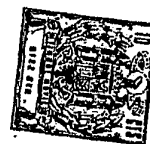
20. De entre los compuestos de fórmula Ia sean destacados en forma correspondiente:

25. a) Las alquenonas $R^2-CX^1=CH-CO-A-Z$ (Iaa), por ejemplo, las clorcalquenonas $R^2-CCl=CH-CO-A-Z$, tal como la cis- ó trans-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona, ó las bis-piperazinoacetonas $R^2-CZ=CH-CO-AZ$, tal como la

30.



- 1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona;
5. b) las alquinonas $R^2-C\equiv C-CO-A-Z$ (Iab), por ejemplo, la 1-(4-m-cloro-fenilpiperazino)-4-hexin-3-ona;
- c) las alquenonas $R^2-CH=CX^1-CO-A-Z$ (Iac), por ejemplo, las cloroalquenonas $R^2-CH=C(Cl)-CO-A-Z$, tal como la cis- ó trans-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-cloro-4-hexen-3-ona, ó las bis-piperazino-cetonas $R^2-CH=CZ-CO-A-Z$, tal como la 1,4-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona;
10. d) las alcanonas $R^2-CHX^1-CHX^1-CO-A-Z$ (Iad), por ejemplo, las dicloroalcanonas $R^2-CH(Cl)-CH(Cl)-CO-AZ$, tal como la 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-4,5-diclorohexan-3-ona;
- e) las alquenonas $R^2-CO-CH=CX^1-A-Z$ (Iae), por ejemplo, las cloroalquenonas $R^2-CO-CH=C(Cl)-A-Z$, tal como la 4-cloro-6-(4-m-clorofenil-piperazino)-3-hexen-2-ona;
15. f) las alquinonas $R^2-CO-C\equiv C-A-Z$ (Iaf), por ejemplo, la 6-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexin-2-ona;
- g) las alquenonas $R^2-CO-CX^1=CH-A-Z$ (Iag), por ejemplo, las cloroalquenonas $R^2-CO-C(Cl)=CH-A-Z$, tales como la cis- ó trans-3-cloro-6-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona
20. o las bis-piperazino-cetonas $R^2-CO-CZ=CH-A-Z$, tal como la 3,6-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona;
- h) las alcanonas $R^2-CO-CHX^1-CHX^1-A-Z$ (Iah), por ejemplo, las dicloroalcanonas $R^2-CO-CH(Cl)-CH(Cl)-A-Z$, tal como la 3,4-dicloro-6-(4-m-clorofenilpiperazino)-hexan-2-ona.
25. Las cloro-piperazino-cetonas preferentes de fórmula Ia ($X^1 = Cl$), especialmente aquellas de fórmula Iaa, se pueden transformar, por ejemplo, por reacción con arilpiperazinas (III), otras aminas o bien diaminas primarias o secundarias por ejemplo, alifáticas o aromáticas, sulfuros, hidrogenosulfuros, alcoholatos, fenolatos y mercáptidos de metales alcali
- 30.



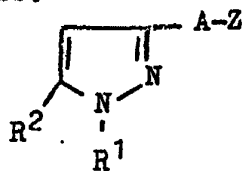
- nos, o acilhidrazinas, en otros compuestos de fórmula Ia, en las cuales X^1 significa, por ejemplo, Z, NR^5R^6 , SR^6 , SH, OR^4 ó $NH-NH-COR^3$. Todos estos se pueden transformar por reacción con derivados de hidrazina de fórmula IV, si se desea, en los derivados de pirazol de fórmula Ib descritos más abajo. Productos típicos son, por ejemplo, los derivados de la fórmula Iaa con las siguientes fórmulas parciales: las bis-piperazinoacetonas $R^2-CZ=CH-CO-A-Z$; las aminocetonas $R^2-C(NR^5R^6)=CH-CO-A-Z$, por ejemplo, las arilaminocetonas $R^2-C(NHAr)=CH-CO-A-Z$, las alquilaminocetonas $R^2-C(NHAlquilo)=CH-CO-A-Z$, las dialquilaminocetonas $R^2-C(Nalquilo)_2=CH-CO-A-Z$, las pirrolidino-, piperidino- ó morfolinocetonas (Iaa, $X^1 =$ pirrolidino, piperidino o morfolino); las tioétercetonas $R^2-C(Salquilo)=CH-CO-A-Z$, $R^2-C(Sarilo)=CH-CO-A-Z$ ó $S(-CR^2=CH-CO-A-Z)_2$; las mercaptocetonas $R^2-C(SH)=CH-CO-A-Z$; las étercetonas $R^2-C(Oalquilo)=CH-CO-A-Z$, $R^2-C(Oarilo)=CH-CO-A-Z$ ú $O(-CR^2=CH-CO-A-Z)_2$; las acilhidrazinoacetonas $R^2-C(NH-NH-COR^3)=CH-CO-A-Z$.
- Si se desea, el producto Ia formado se puede reaccionar con un derivado de hidrazina IV a un pirazol de fórmula Ib. Esta reacción se puede efectuar en forma en si conocida, convenientemente en uno de los disolventes inertes mencionados. Como derivados de hidrazina son adecuados, por ejemplo, la hidrazina, preferentemente en forma de una solución acuosa al 80 % de su hidrato, además, la metilhidrazina, fenilhidrazina, acetilhidrazina, etc. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas entre 0° y 100° y está terminada después de algunos minutos hasta 10 horas. También es posible obtener el derivado de hidrazina in situ mezclando por ejemplo, una solución acuosa o alcohólica de su sulfato o del hidrocloreuro con cantidades equivalentes de lejía sódica o le-



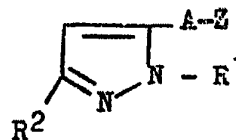
jía potásica. |

La elaboración de las mezclas de reacción obtenidas no es difícil y se efectúa con ayuda de los métodos de extracción, destilación y cristalización usuales.

5. Si en el derivado de hidrazina IV el resto R^1 es distinto a H, entonces se pueden formar dos isómeros en la reacción con Ia a Ib que se diferencian por la posición de los enlaces dobles y del resto R^1 en el anillo pirazólico; estos isómeros corresponden a los compuestos de las fórmulas Iba ó bien Ibb:



Iba



Ibb

La formación de una mezcla de estos isómeros es asimismo objeto de la invención, al igual que la formación de los isómeros puros.

15. También es posible transformar entre sí, por calentamiento, los isómeros puros de fórmulas Iba ó bien Ibb (por ejemplo, aquellos con $R^1 = COR^3$) con lo que se pueden formar isómeros termodinámicamente más estables, o bien de nuevo mezclas. A la inversa se puede, por calentamiento, obtener de la mezcla también un isómero puro, preferentemente el termodinámicamente más estable.
20. Las mezclas de los compuestos de las fórmulas Iba y Ibb se pueden separar, en forma en sí conocida, en base de sus diferentes solubilidades, en caso de do también por métodos cromatográficos.

25. Los compuestos de fórmula I se pueden transformar con un ácido, en la forma usual, en las correspondientes sales de



- adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así resultan adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, pivalico, dietilacético, malónico, láctico, succínico, pimélico, fumárico, maleico, tartárico, málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, benzoico, salicílico, fenilpropiónico, cítrico, glucóico, ascórbico, nicotínico, isonicotínico, el ácido metanosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, los ácidos naftalen-mono- y -disulfónicos, el ácido sulfúrico, nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico ó el ácido bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

A la inversa, las bases libres de fórmula I se pueden obtener de sus sales, si se desea, por tratamiento con una base tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃ ó K₂CO₃.

- Los productos del presente procedimiento se pueden emplear en mezcla con los excipientes medicinales usuales en la medicina humana y veterinaria.

Ejemplo 1

- a) Se reúne una solución de 1,30 g de cis-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona en 8 cc de éter con una solución de 1,97 g de 1-m-clorofenil-piperazina en 8 cc de éter. Se deja reposar durante 15 minutos, se evapora y se obtiene la cis-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona, p.f. 65 - 74°C.

- En forma análoga se obtiene, a partir de trans-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona, la trans-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-



cloro-4-hexen-3-ona (p.f. 76 - 77°), a partir de las mezclas de cis- y trans-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona las mezclas de cis- y trans-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona.

5. En forma análoga se obtiene con 1-fenilpiperazina, 1-o-clorofenil-piperazina, 1-p-clorofenilpiperazina, 1-m-tolilpiperazina, 1-p-tolilpiperazina, 1-m-terc.butilfenilpiperazina o bien 1-p-metoxifenilpiperazina:
10. cis-1-(4-fenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-fenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
cis-1-(4-o-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-o-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
cis-1-(4-p-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-p-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
15. cis-1-(4-m-tolilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-m-tolilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
cis-1-(4-p-tolilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-p-tolilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
20. cis-1-(4-m-terc.butilfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-m-terc.-butilfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
ona
cis-1-(4-p-metoxifenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
trans-1-(4-p-metoxifenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
cis-1-(4-m-trifluorometilfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-
25. 3-ona
trans-1-(4-m-trifluorometilfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona.

- Los productos de partida se pueden obtener como sigue:
Mediante reacción de cantidades equimolares de pentacloruro de fósforo y acetona se obtiene 2-cloropropeno gaseoso
- 30.



- y éste se conduce en exceso, bajo agitación, en un recipiente enfriado a 0° en el que se encuentran 270 cc de CCl₄, 120 g de AlCl₃ y 114 g de cloruro 3-cloro-propionílico. La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo, se deja reposar durante 30 minutos, la capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae aún varias veces con CCl₄. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene una mezcla (denominada a continuación "Mezcla A"), que según el espectro de resonancia nuclear se compone de aproximadamente 65 mol-% de 1,5,5-triclorohexan-3-ona, de aproximadamente 28 mol-% de trans-1,5-dicloro-4-hexen-3-ona y de aproximadamente 7 mol-% de cis-1,5-dicloro-4-hexen-3-ona; además existen residuos de cis- y trans-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona.
5. 95,4 g de la "mezcla A" se disuelven en 1 litro de acetónitrilo y, bajo enfriamiento y agitación, se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, gota a gota, en el plazo de 1 hora, a 10-20°, con 84 g de trietilamina. Se agita aún durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se separa por destilación y el residuo se trata con éter. La solución etérea obtenida se seca, se evapora y el residuo ("B") se cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/éter. Los eluados se evaporan (por separado), se destilan y se obtiene la trans-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona (p.eb. 55-56°/16mm) y la cis-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona (p.eb. 89-81°/16 mm).
10. Si se prescinde de la cromatografía y el residuo "B" se destila directamente, entonces se obtiene una mezcla (p.eb. 60-80°/20 mm) de trans- y cis-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona.
15. b) Una solución de 3,27 g de cis- ó trans-1-m-clorofenil-piperazino-5-cloro-4-hexen-3-ona (o mezcla de isómeros)
- 20.
- 25.
- 30.



en 25 cc de acetonitrilo, se mezcla bajo agitación con 1,25 g de hidrato de hidrazina al 80 %. Se deja reposar durante 1 hora, se evapora, se elabora con benceno/agua, la fase bencénica se filtra a través de gel de sílice y se obtiene la

5. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-clorofenil-piperazina; p.f. 106°C. Dihidrocloruro, p.f. 230°. Trihidrocloruro p.f. 225-226°.

En forma análoga se obtiene por reacción de las correspondientes 1-(4-arilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-onas con hidrato de hidrazina:

10. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-fenil-piperazina, hidrato de dihidrocloruro, p.f. 174-176°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-o-clorofenil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 216-218°;
15. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-p-clorofenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 218-220°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-tolil-piperazina, p.f. 99-100°; dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 234-236°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-p-tolil-piperazina, dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 226-228°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-terc.butilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 231-233°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-p-metoxifenil-piperazina, hidrato de trihidrocloruro, p.f. 250-252°;
25. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-trifluorometilfenil-piperazina, trihidrocloruro, P.f. 231-233°.

Ejemplo 2

- a) Se mezcla una solución de 1,30 g de cis- ó trans-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona en 13 cc de acetonitrilo gota a gota, bajo agitación y enfriamiento, con una solución de 5,85 g de
- 30.



- m-clorofenilpiperazina en 10 cc de acetonitrilo. Se deja reposar durante 2 días a 20° y durante otros 3 días a 0°, el hidrocioruro de m-clorofenilpiperazina precipitado se separa por filtración, el filtrado se evapora y se obtiene la trans-1,5-bis-(4-m-clorofenil-piperazino)-4-hexen-3-ona como aceite viscoso que se descompone al intentar purificar por cromatografía o destilación.

En forma análoga se obtienen, a partir de las correspondientes arilpiperazinas:

10. trans-1,5-bis-(4-fenilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-o-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-p-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-m-tolilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-p-tolilpiperazino)-4-hexen-3-ona
15. trans-1,5-bis-(4-m-terc.butilfenilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-p-metoxifenilpiperazino)-4-hexen-3-ona
 trans-1,5-bis-(4-m-trifluormetilfenilpiperazino)-4-hexen-3-ona.
- b) Se disuelven 4,87 g de trans-1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-hexen-3-ona en bruto en 40 cc de acetonitrilo, se mezcla con 0,64 g de hidrato de hidrazina al 80 % y se agita durante 1 hora. Se elabora según el método indicado en el ejemplo 1b) y se obtiene la 1- \int 2-(5-metilpirazolil-3)-etil-7-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106°C.
25. c) Se mezcla una solución de 4,87 g de trans-1,5-bis-(4-m-clorofenil-piperazino)-4-hexen-3-ona en bruto en 40 cc de acetonitrilo con 0,46 g de hidrazina de metilo, se hierve durante una hora y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetona/benceno/cloroformo/metanol (8:6:4:1) y se obtiene la 1- \int 2-(1,5-dimetilpirazolil-3)-etil-7-4-
- 30.



-m-clorofenil-piperazina (dihidrocloruro, p.f. 200-201°) y la 1- \int 2-(1,3-dimetilpirazolil-5)-etil \int -4-m-clorofenil-piperazina (hidrato de trihidrocloruro, p.f. 209-210°).

En forma análoga se obtienen por reacción con fenilhidrazina (3 horas a 82°; disolvente para la cromatografía benceno/acetato de etilo 3:2):

5. 1- \int 2-(1-fenil-5-metilpirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenil-piperazina (p.f. 70-71°; hidrato de trihidrocloruro, p.f. 190-195°) y 1- \int 2-(1-fenil-3-metil-pirazolil-5)-etil \int -4-m-clorofenil-piperazina (hemihidrato de dihidroclorato, p.f. 230-232°).
- 10.

Ejemplo 3

- A una solución de 4,4 g de "mezcla A" (véase el ejemplo 1a) en 100 cc de acetonitrilo se gotea bajo agitación una solución de 19,7 g de 1-m-clorofenilpiperazina en 40 cc de acetonitrilo, se hierve durante una hora, se enfría, el hidrocloreuro de 1-m-clorofenilpiperazina formado se separa por succión. El filtrado contiene la 1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona, que no se aísla. Bajo agitación se mezcla con 1,8 cc de hidrato de hidrazina al 80 %, se sigue agitando aún durante dos horas a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de acetona, benceno, cloroformo y metanol (4:3:2:1), se filtra a través de gel de sílice, se evapora y se obtiene la 1- \int 2-(5-metilpirazolil-3)etil \int -4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106°. Del gel de sílice se puede recuperar 1-m-clorofenilpiperazina.
- 15.
- 20.
- 25.

- En forma análoga se obtienen, a partir de los correspondientes arilpiperazinas, a través de las correspondientes 1,5-bis-arilpiperazino-4-hexen-3-onas, las correspondientes 1- \int 2-(5-metilpirazolil-3)-etil \int -4-aril-piperazinas.
- 30.



Ejemplo 4

5. a) A una solución de 1,67 g de una mezcla 3:1 (p.eb. 68-72°/1 mm) de trans- y cis-1,5-dicloro-4-hexen-3-ona en 12 cc de éter se gotea, bajo agitación y enfriamiento, una solución de 3,94 g de 1-m-clorofenil-piperazina. Se deja reposar durante 1 hora a 20°, se filtra, el filtrado se evapora y se obtiene la 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros, oleaginosas).

10. La mezcla de partida se obtiene hirviendo durante una hora 19,1 g de "mezcla A" (véase el ejemplo 1a) con 20 g de dimetilánilina en 150 cc de acetonitrilo bajo N₂, o por goteado de 740 g de 1,2-dicloropropano a una solución de 918 g de KOH en 3,3 litros de dietilenglicolmonoetiléter a 150° e introducción de la propina, así formada, en una mezcla de 456 g de cloruro 3-cloropropiónilico al 86 %, 480 g de AlCl₃ y 1,3 litros de cloroformo, a 0-5°.

15. b) En cada caso 3,27 g de 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros) se hacen reaccionar con los compuestos mencionados a continuación (las condiciones entre paréntesis):

20. ba) 3,93 g 1-m-clorofenilpiperazina (en 25 cc acetonitrilo; 1 hora a 82°);

bb) 2,55 g m-cloroanilina (en 50 cc acetonitrilo; 6 horas a 82°);

25. bc) 1,74 g morfolina (en 50 cc acetonitrilo; 1 hora a 25°);

bd) 1,46 g n-butilamina (en 50 cc acetonitrilo; 2 horas a 82°)

be) 1,2 g Na₂S · 9H₂O (en 20 cc acetonitrilo/metanol 1:1; 16 horas a 25°);

30. bf) 0,68 g etilato de sodio (en 20 cc acetonitrilo/metanol 1:1; 1 hora a 25°);



- bg) 1,16 g fenolato de sodio (como en be);
- bh) bisulfuro potásico (obtenido por saturación de una solución de 0,56 g KOH en 40 cc de N-metilpirrolidona con H₂S; 1 hora a 15-30°);
5. bi) 0,84 g etilmercáptido de sodio (en 40 cc N-metilpirrolidona; 2 horas a 25°);
- bj) 1,48 g hidrazina acética (en 30 cc acetonitrilo; 30 minutos a 82°);
- bk) 1,56 monohidrato de etilendiamina (en 30 cc acetonitrilo; 60 horas en 25°);
10. Después de filtrar, evaporar y cromatografiar en gel de sílice se obtienen las sustancias siguientes:
- ba) trans-1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona, oleaginoso;
15. bb) cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-m-cloroanilino-4-hexen-3-ona, p.f. 110-113°;
- bc) trans-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-morfolino-4-hexen-3-ona, oleaginoso;
- bd) cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-n-butilamino-4-hexen-3-ona, oleaginoso, p.f. 47-48°;
20. be) bis- \sphericalangle 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-oxo-4-hexen-5-11-sulfuro, oleaginoso;
- bf) 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-etoxi-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros cis y trans), oleaginoso;
25. bg) 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-fenoxi-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros cis y trans), oleaginoso;
- bh) 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-mercapto-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros cis y trans); elaboración con agua y éter), oleaginoso;
30. bi) 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-etilmercapto-4-hexen-3-ona



(mezcla de isómeros cis y trans; elaboración con agua y benceno), oleaginosas;

bj) cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona, p.f. 105-107°;

5. bk) cis,cis-N,N'-bis-[6-(4-m-clorofenilpiperazino)-2-hexen-4-ona-2-il]-etilendiamina, p.f. 120°.

c) Se satura una solución de 3,27 g de 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros) en 80 cc de tetrahidrofurano con NH₃ gaseoso, se deja reposar durante 2 días a 20°, nuevamente se satura con NH₃ y se mantiene durante otros dos días a 20°. Se evapora, se cromatografía a través de gel de sílice con cloroformo/metanol y se obtiene la 1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-amino-4-hexen-3-ona (mezcla de isómeros) que se sigue elaborando inmediatamente.

15. d) La reacción, durante una hora, de los productos obtenidos según los apartados ba), bb), bc), bd), be), bf), bg), bh), bi), bj), bk) ó c) con hidrato de hidrazina en acetonitrilo o metanol de modo análogo al del ejemplo 1b), conduce a la 1-[2-(5-metilpirazolil-3)etil]-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106°.

Ejemplo 5

a) Se mezcla una solución de 1,90 g de 1-cloro-5-acetoxi-4-hexen-3-ona (obtenible por reacción de acetato de isopropilo con cloruro 3-cloropropionílico en presencia de AlCl₃) en 15 cc de acetonitrilo, gota a gota, bajo enfriamiento y agitación, con una solución de 3,93 g de 1-m-clorofenil-piperazina en 10 cc de acetonitrilo, se deja reposar durante 1 hora a 25°, se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se extrae con éter, se vuelve a evaporar y se obtiene la 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-acetoxi-4-hexen-3-ona oleaginosas.



En forma análoga se obtiene por reacción de

1-cloro-5-etoxi-4-hexen-3-ona

1-cloro-5-fenoxi-4-hexen-3-ona

1-cloro-5-etilmercapto-4-hexen-3-ona

5. (en cada caso obtenible a partir de etil-isopropeniléter, o bien fenil-isopropeniléter, o bien sulfuro etil-isopropenilico con cloruro 3-cloropropionílico en presencia de $AlCl_3$) con 1-m-clorofenilpiperazina:

1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-etoxi-4-hexen-3-ona

10. 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-fenoxi-4-hexen-3-ona

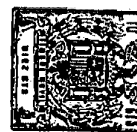
1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-etilmercapto-4-hexen-3-ona

b) Los productos obtenidos según a) se transforma en forma análoga al ejemplo 1b) con hidrato de hidrazina en la 1- $\sqrt{2}$ -(5-metilpirazolil-3)-etil- $\sqrt{7}$ -4-m-clorofenil-piperazina (p.f. 106°).

15.

Ejemplo 6

20. A una solución de 1,67 g de 4,6-dicloro-3-hexen-2-ona (obtenible por reacción de 4-cloro-1-butina con cloruro acético) en 40 cc de acetonitrilo se gotea, bajo agitación una solución de 7,87 g de 1-m-clorofenilpiperazina en 15 cc de acetonitrilo, se hierve durante una hora, se enfría y el hidrocloreto de 1-m-clorofenilpiperazina formado se separa por succión. El filtrado contiene la 4,6-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona que no se aísla. Bajo agitación se mezcla con 0,8 cc de hidrato de hidrazina al 80 %, se agita aún durante 2 horas a 25° y se evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de acetona, benceno, cloroformo y metanol (4:3:2:1), se filtra a través de gel de sílice, se evapora y se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -(5-metilpirazolil-3)-etil- $\sqrt{7}$ -4-m-clorofenil-piperazina de p.f. 106°.
- 25.
- 30.

Ejemplo 7

5. A una solución de 9,4 g de 1-hexen-4-in-3-ona en 200 cc de acetonitrilo se gotea bajo agitación una solución de 38,4 g de 1-m-clorofenil-piperazina en 80 cc de acetonitrilo, se hierve durante una hora y la 1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona obtenida se hace reaccionar, de modo análogo al del ejemplo 3, con hidrato de hidrazina a la 1- \int 2-(5-metilpirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina de p.f. 106°.

10. El mismo compuesto se obtiene, en forma análoga, a partir de la 5-hexen-3-in-2-ona (obtenible por reacción de aldehído acético con el compuesto Na del 1-butin-3-eno a 5-hexen-3-in-2-ol y oxidación con MnO₂) a través de la 4,6-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona.

Ejemplo 8

15. Se gotea a una solución de 1,44 g de trans-2-cloro-2,5-heptadien-4-ona (obtenible por reacción de 2-cloropropeno con cloruro 3-clorobutírico en CCl₄ en presencia de AlCl₃, a 0-5° y cromatografía de la mezcla obtenida (p.eb. 85-89°/12 mm) de cis- y trans-2-cloro-2,5-heptadien-4-ona así como cis- y trans-2,6-dicloro-2-hepten-4-ona en gel de sílice con éter/éter de petróleo) en 5 cc de acetonitrilo bajo agitación, enfriamiento e introducción de nitrógeno, una solución de 5,9 g de m-clorofenilpiperazina en 5 cc de acetonitrilo.

25. Se agita aún durante 1 hora, se filtra, se evapora, la trans-2,6-bis-(m-clorofenilpiperazino)-2-hepten-4-ona en bruto obtenida (5 g) se disuelve en 40 cc de acetonitrilo, se gotean 0,62 g de hidrato de hidrazina al 80 % y se agita aún durante 1 hora a 20°. Después de evaporar y cromatografiar en gel de sílice se obtiene la 1- \int 1-(5-metilpirazolil-3)-propil-2 \int -4-m-clorofenilpiperazina. Hemihidrato de trihidrocloro.

30.



ruro, p.f. 195-196° (descomposición).

5. Al emplear hidrazina de metilo, en lugar del hidrato de hidrazina, se obtiene una mezcla de 1-[1-(1,5-dimetilpirazolil-3)-propil-2]-4-m-clorofenilpiperazina [trihidrocloruro . 3,5 H₂O, p.f. 149-150° (descomposición)] y 1-[1-(1,3-dimetilpirazolil-5)-propil-2]-4-m-clorofenilpiperazina (dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 116-118°) que se puede separar por cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo 9

10. Se disuelven 1,53 g de trans-1,5-dicloro-1-penten-3-ona en 10 cc de dioxano, bajo agitación se mezcla, gota a gota, con una solución de 7,87 g de 1-m-clorofenilpiperazina en 15 cc de dioxano, se hierve durante 20 minutos y se enfría. El hidrocloruro de 1-m-clorofenilpiperazina formado se separa por filtración. El filtrado contiene la trans-1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-1-penten-3-ona, que no se aísla. Bajo agitación se mezcla con 0,63 g de hidrato de hidrazina al 80%, se hierve durante 2 horas, se evapora, se elabora de modo análogo al del ejemplo 3 y se obtiene la 1-[2-(pirazolil-3)-etil]-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 119-120°, monohidrato de trihidrocloruro, p.f. 188-190° (descomposición).
- 15.
- 20.

Ejemplo 10

25. Se mezcla una solución de 6,48 g de 1-fenilpiperazina en 30 cc de benceno con una solución de 2,42 g de 1,4-dibromo-3-penten-2-ona (mezcla cis-trans; obtenible a partir de bromuro de bromoacetilo y propina en presencia de AlCl₃) en 20 cc de benceno y bajo agitación ocasional se deja reposar durante 4 días a 20°. El hidrobromuro de 1-fenil-piperazina formado se separa por succión, el filtrado que contiene la 1,4-bis-(4-fenil-piperazino)-3-penten-2-ona se mezcla con una solución de
- 30.



0,32 g de hidrazina en 5 cc de tetrahydrofurano, se agita aún durante 3 horas a 20°, se elabora y se obtiene la 1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-fenil-piperazina, p.f. 146-147°.

En forma análoga se obtiene con las arilpiperazinas co

5. rrespondientes:

1,4-bis-(4-o-clorofenilpiperazino)-3-penten-2-ona

1,4-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-penten-2-ona

1,4-bis-(4-p-clorofenilpiperazino)-3-penten-2-ona

1,4-bis-(4-m-tolilpiperazino)-3-penten-2-ona

10. 1,4-bis-(4-p-tolilpiperazino)-3-penten-2-ona

1,4-bis-(4-p-metoxifenilpiperazino)-3-penten-2-ona

1,4-bis-(4-m-trifluormetilfenilpiperazino)-3-penten-2-ona

y de éstas, con hidrazina

15. 1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-o-clorofenil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 225-227°;

1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-m-clorofenil-piperazina, etanol-solvato de trihidrocloruro, p.f. 190-194° (descomposición);

20. 1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-p-clorofenil-piperazina, p.f. 138-140°;

1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-m-tolil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 214-217°;

1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-p-tolil-piperazina, p.f. 140-142°;

25. 1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-p-metoxifenil-piperazina, p.f. 156-157°;

1-(5-metil-pirazolil-3-metil)-4-m-trifluorometilfenil-piperazina, hidrato de trihidrocloruro, p.f. 159-162°.

30. En forma análoga se obtiene de 1,6-dicloro-5-hepten-4-ona (mezcla cis-trans; obtenible a partir de cloruro de 4-clo-



- robutirilo y propina, en presencia de AlCl_3) con 1-m-cloro- ó
 bién 1-o-clorofenilpiperazina (48 horas a 80°):
- 1,6-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-hepten-4-ona, ó bién
 1,6-bis-(4-o-clorofenilpiperazino)-5-hepten-4-ona,
5. y de éstas con hidrazina
- 1- \sphericalangle 3-(5-metilpirazolil-3)-propil \sphericalangle -4-m-clorofenilpiperazina,
 hidrato de trihidrocloruro, p.f. 158-160 $^\circ$;
- 1- \sphericalangle 3-(5-metilpirazolil-3)-propil \sphericalangle -4-o-clorofenilpiperazina,
 hidrato de dihidrocloruro, p.f. 152-154 $^\circ$.
10. En forma análoga se obtiene, a partir de 1,7-dicloro-
 6-octen-5-ona (mezcla cis-trans; obtenible de cloruro de 5-clo-
 rovalerilo y propina en presencia de AlCl_3) con 1-fenil- ó
 bién 1-o-clorofenil- ó bién 1-p-metoxifenilpiperazina (48 ho-
 ras a 80°):
15. 1,7-bis-(4-fenilpiperazino)-6-octen-5-ona
 1,7-bis-(4-o-clorofenilpiperazino)-6-octen-5-ona
 1,7-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-6-octen-5-ona
 1,7-bis-(4-o-tolilpiperazino)-6-octen-5-ona
 1,7-bis-(4-p-tolilpiperazino)-6-octen-5-ona
20. 1,7-bis-(4-m-trifluorometilfenilpiperazino)-6-octen-5-ona
 1,7-bis-(4-p-metoxifenilpiperazino)-6-octen-5-ona,
 y de éstas con hidrazina:
- 1- \sphericalangle 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \sphericalangle -4-fenilpiperazina, p.f.
 80-82 $^\circ$;
25. 1- \sphericalangle 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \sphericalangle -4-o-clorofenilpiperazina,
 trihidrocloruro, p.f. 182-184 $^\circ$;
- 1- \sphericalangle 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \sphericalangle -4-m-clorofenilpiperazina,
 trihidrocloruro, p.f. 185-187 $^\circ$;
- 1- \sphericalangle 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \sphericalangle -4-o-tolilpiperazina,
 trihidrocloruro, p.f. 208-210 $^\circ$;
- 30.



- 1- \int 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \int -4-p-tolilpiperazina, p.f. 95-97°;
- 1- \int 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \int -4-m-trifluormetilfenilpiperazina, trihidrocloruro, p.f. 175-177°;
5. 1- \int 4-(5-metilpirazolil-3)-butil \int -4-p-metoxifenilpiperazina, p.f. 111-113°.

Ejemplo 11

- A una solución de 4,4 g de "mezcla A" (véase ejemplo 1a) en 100 cc de acetonitrilo se gotea bajo agitación una solución de 19,7 g de m-clorofenilpiperazina en 40 cc de acetonitrilo, se hierve durante una hora, se enfría, y el hidrocloreuro de 1-m-clorofenilpiperazina formado se separa por succión. El filtrado contiene la 1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-hexen-3-ona, que no se aísla. Se mezcla bajo agitación con 1,85 g de hidrazina de acetilo, se hierve durante 3 horas y se evapora. La cromatografía en gel de sílice suministra una mezcla de 1- \int 2-(1-acetil-5-metil-pirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina y 1- \int 2-(1-acetil-3-metil-pirazolil-5)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina. La mezcla da un maleato del p.f. 145-147°.
- 10.
- 15.
- 20.

- En forma análoga se obtiene con hidrazina butirílica: una mezcla de 1- \int 2-(1-butilil-3-metil-pirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina y 1- \int 2-(1-butilil-3-metil-pirazolil-5)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un picrato de p.f. 132-134°);
25. con hidrazina benzófica: una mezcla de 1- \int 2-(1-benzoil-5-metil-pirazolil-3)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina y 1- \int 2-(1-benzoil-3-metil-pirazolil-5)-etil \int -4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocloreuro de p.f. 228-230°);
30. con hidrazina cinamófica: una mezcla de 1- \int 2-(1-cinamoil-5-



- metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina y 1-2-(1-cinamoil-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocioruro de p.f. 225-227°);
5. con hidrazina p-aminobenzoílica: una mezcla de 1-2-(1-p-aminobenzoil-5-metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina y 1-2-(1-p-aminobenzoil-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hemihidrato de hidrocioruro que plastifica a 200°);
10. con hidrazina 3,4,5-trimetoxibenzoílica: una mezcla de 1-2-(1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-5-metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina y 1-2-(1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (oleginsosa, señales RMN en 2,24, 2,26, 2,60-2,80, 3,12-3,26, 3,84, 3,86, 3,89, 6,08, 6,12, 6,56-6,69 y 7,00-7,39 ppm);
15. con semicarbazida: una mezcla de 1-2-(1-aminocarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenil-piperazina y 1-2-(1-aminocarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina;
20. con 4,4-dimetilsemicarbazida: una mezcla de 1-2-(1-dimetilaminocarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (hidrocioruro, p.f. 198-200°) y 1-2-(1-dimetilaminocarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (monohidrato de hidrocioruro, p.f. 145-147°);
25. con hidrazincarboxilato de etilo: una mezcla de 1-2-(1-etoxicarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina y 1-2-(1-etoxicarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil 7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un monohidrato de dihidrocioruro de p.f. 150-152°).

Ejemplo 12

30. a) Una solución de 1,67 g de 1,4-dicloro-4-hexen-3-ona



- (p.eb. 64-66°/0,15 mm; obtenible por reacción de cloruro de 2-cloro-2-butenilo con etileno en presencia de $AlCl_3$ en CCl_4 a 30°) se mezcla bajo agitación y enfriando con hielo, gota a gota, con una solución de 3,93 g de 1-m-clorofenilpiperazina en 15 cc de acetonitrilo. Se agita aún durante 1 hora a 25°, el hidrocioruro de 1-m-clorofenilpiperazina precipitado se separa por succión y el filtrado se evapora. El residuo se extrae con éter, la solución eterea se seca y se evapora, con lo que se obtiene una 1-(4-m-clorofenil-piperazino)-4-cloro-4-hexen-3-ona oleginosa, estereoquímicamente unitaria.
5. El mismo compuesto se obtiene en forma análoga por reacción de 2,04 g de 1,4,5-triclorohexan-3-ona (p.eb. 67-70°/0,1mm; obtenible a partir de cloruro 2,3-diclorobutírico y etileno en presencia de $AlCl_3$ en CCl_4 a 0-5°) con 5,9 g de 1-m-clorofenilpiperazina.
10. b) Se disuelven 3,27 g de 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-cloro-4-hexen-3-ona, oleginosa, en 10 cc de acetonitrilo y se mezcla con 0,63 g de hidrato de hidrazina al 80 %. El precipitado inicialmente obtenido se disuelve mas tarde de nuevo en su mayor parte. Se forma después un nuevo precipitado que se compone de monohidrocioruro de 3-[2-(4-m-clorofenilpiperazino)-etil]-5-metil-pirazol, p.f. 217-218°; base libre p.f. 106°.
15. Ejemplo 13
20. De modo análogo al del ejemplo 3 se obtiene, a partir de 1,5-dicloro-4-nonen-3-ona (mezcla cis-trans; obtenible de 1-hexina y cloruro 3-cloropropionílico, en presencia de $AlCl_3$) con 1-m-clorofenilpiperazina la 1,5-bis-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-nonen-3-ona (no se aísla) y de esto con hidrato de hidrazona la 1-[2-(5-n-butilpirazolil-3)-etil]-4-m-clorofe-
25. 30.



nil-piperazina; monohidrato de trihidrocloruro, p.f. 181-182°.

Ejemplo 14

- De modo análogo al del ejemplo 1a) se obtiene a partir de 1-m-fluorfenilpiperazina, 1-m-bromofenil-piperazina o
5. también 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-piperazina:
- cis-1-(4-m-fluorfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
- trans-1-(4-m-fluorfenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
- cis-1-(4-m-bromofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
- trans-1-(4-m-bromofenilpiperazino)-5-cloro-4-hexen-3-ona
10. cis-1-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-piperazino]-5-cloro-4-hexen-3-ona
- trans-1-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-piperazino]-5-cloro-4-hexen-3-ona
- y de éstas, de modo análogo al del ejemplo 1b) con hidrato de hidrazina:
15. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-fluorfenil-piperazina, p.f. 152°;
- 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-m-bromofenil-piperazina, p.f. 94°;
20. 1-[2-(5-metilpirazolil-3)-etil]-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-piperazina, trihidrocloruro-monohidrato, p.f. 209-211°.

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el
25. invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 15 de enero de 1972, bajo el número
30. P 22 01 889, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que



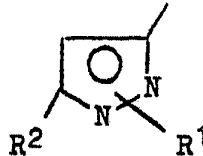
conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ARILPIPERAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª.- Procedimiento para la obtención de arilpiperazinas, de fórmula general I



en la que R significa



10.

ó R^2-Q- , R^1 significa H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Ar ó COR^3 ; R^2 significa H ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R^3 significa alquilo o arilo, en caso dado insaturado, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, arilo en caso dado sustituido, una o varias veces, por grupos alquilo, amino o metoxi, con un total hasta 10 átomos de carbono, NH_2 , $N(CH_3)_2$ ó alcoxi con hasta 4 átomos de carbono; Q significa $-CX^1=CH-CO-$, $-C\equiv C-CO-$, $-CH=CX^1-CO-$, $-CHX^1-CHX^1-CO-$, $-CO-CH=CX^1-$, $-CO-C\equiv C-$, $-CO-CX^1=CH-$ ó $-CO-CHX^1-CHX^1-$; X^1 significa Cl.

15.

Br , aciloxi con 1 a 7 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi

20.

con 1 a 6 átomos de carbono, arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono, OR^4 , SH , SR^4 , NR^5R^6 , Z ó $NH-NH-COR^3$; R^4 significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Ar, Ar-alquilo, $-C(COR^2)=CH-A-Z$ ó $-CR^2=CH-CO-A-Z$; R^5 significa H ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R^6 significa H, alquilo, en caso dado sustituido, con un total hasta 30 átomos de carbono ó Ar; R^5 y R^6 significan, juntos, también $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$

25.

M⁶



ó $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$; A significa C_nH_{2n} ; n representa 1 a 4; Z significa $-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} \text{N}-\text{Ar}$ y Ar significa fenilo, en caso dado sustituido una o varias veces por grupos alquilo y/o alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo y/o halógeno, pudiendo los grupos X^1 y Ar ser iguales o diferentes entre sí, así como las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de carbonilo de fórmula general II



en la que Y significa $-\text{A}-\text{X}^1$ ó $-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$ y R^2 , Q, A, X^1 y n tienen los significados indicados, se hace reaccionar con una arilpiperazina de fórmula general III



donde Z tiene el significado indicado y, si se desea, el producto intermedio obtenido, de fórmula general Ia



en la que R^2 , Q, A y Z tienen los significados indicados, se transforma en otro producto intermedio de fórmula Ia y/o se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula general IV



donde R^1 tiene el significado indicado, así como en caso dado, el producto obtenido se transforma por tratamiento con ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible y/o se libera de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

MGE

410618

- 36 -

13 ENE 1973



2ª.- Procedimiento para la obtención de arilpiperazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 36 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 13 ENE. 1973

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

Dir. Firmador J. Suarez Diaz

MG