



Case sg-22 34 393  
\*\*\*\*\*

eo7D//A61K

F.C.-29-1-76

421228

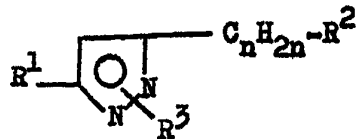
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEBIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
DERIVADOS PIRAZOLICOS

*Solicitante:* Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung,  
entidad alemana, residente en Darmstadt, República  
Federal Alemana

La invención se refiere a derivados pirazólicos  
de fórmula general I



I



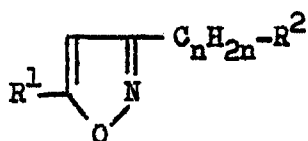
421228

en la que  $R^1$  significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono,  $R^2$  significa  $N-Ar$  ó  $-N \begin{matrix} B^1 \\ B^2 \\ Ar^4 \end{matrix}$ ,  $R^3$  significa H, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó  $COR^4$ ,  $R^4$  significa alquilo o aralquilo, en caso dado insaturado, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, arilo, en caso dado sustituido una o varias veces por alquilo con 1-4 átomos de carbono, amino o metoxi, con hasta 10 átomos de carbono,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$  ó alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, Ar significa fenilo, en caso dado sustituido una o varias veces por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  ó halógeno,  $B^1$  y  $B^2$ , en cada caso, significan H ó OH o juntos un ulterior enlace C-C y n representa 1 a 4, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

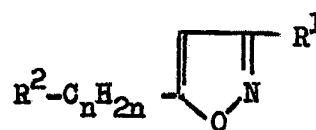
Estos compuestos son en su mayor parte conocidos. Con buena compatibilidad son valiosos medicamentos, entre otros, mostrando efectos depresivos del sistema central dignos de apreciar. Su obtención y sus propiedades se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente alemanas P 16 20 016, P 20 60 816 y P 21 10 568.

Se ha descubierto ahora que los derivados pirazólicos de fórmula I se pueden obtener en forma especialmente ventajosa y racional si los derivados isoxazólicos correspondientes se hacen reaccionar con derivados de hidrazina.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un nuevo procedimiento para la obtención de derivados pirazólicos de fórmula general I, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general IIa ó bien IIb



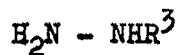
IIa



IIb

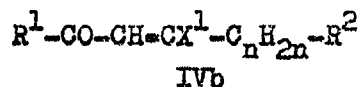
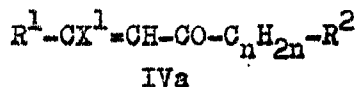


en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  tienen los significados indicados en la fórmula I, o una mezcla de tales compuestos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



5 donde  $R^3$  tiene el significado indicado en la fórmula I, y/o porque un grupo N-acílico, en caso dado contenido en el producto obtenido, se retira mediante tratamiento con un agente de efecto solvolítico o termolítico, y/o un compuesto de fórmula I, mediante tratamiento con un ácido, se transforma  
10 en una sal de ácido fisiológicamente compatible y/o de una de sus sales se libera mediante tratamiento con una base.

Objeto de la invención son, además, los nuevos productos intermedios de las fórmulas generales IIa o bien IIb, que se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar  
15 un compuesto de fórmula general IVa ó bien IVb



donde  $X^1$  significa Cl, Br, I, un grupo OH, en caso dado estereoficado, capaz de reacción, u otro resto análogo al halógeno y  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados en la fórmula I,  
20 con un azida de metal (preferentemente  $NaN_3$ ) disociando el azida obtenido intermediariamente (correspondiente a la fórmula IVa o bien IVb, pero con  $N_3$  en lugar de  $X^1$ ) espontáneamente nitrógeno bajo formación de anillo.

La reacción de isoxazoles con hidrazina o bien derivados de hidrazina es en sí conocida. Según los productos de partida empleados y las condiciones de reacción se obtienen aquí sin embargo productos de muy distinta clase, por ejemplo, 5-aminopirazoles, pirazolinonas, N-aminoimidazolinonas. Una



421228

reacción que transcurre en el sentido indicado solamente se conoce para nitro-isoxazoles e isoxazoles negativamente sustituidos similares. Por esta razón era sorprendente que los deseados derivados pirazólicos de los derivados isoxazólicos, empleados como productos de partida según la presente invención, que directamente en el anillo pirazólicos no contengan sustituyentes negativos, se formasen en forma llana y en elevados rendimientos.

En lo anterior y a continuación, y siempre que no se indique expresamente otra cosa,  $R^1$  a  $R^4$ , Ar,  $B^1$ ,  $B^2$  y n tienen los significados indicados en la fórmula I.

Como grupos alquilo en los restos  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , así como sustituyentes en los grupos aralquilo, arilo o bien Ar, entran preferentemente en consideración metilo y etilo, además, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo y terc.butilo.

$R^4$  significa alquilo, en caso dado sustituido, preferentemente n-alquilo con hasta 10 átomos de carbono, además de los restos indicados, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, pero también, por ejemplo, isoamilo, isohexilo, vinilo o etinilo; aralquilo en caso dado insaturado, con hasta 10 átomos de carbono, tal como bencilo, 1- y 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, 1-, 2-, 3- ó 4-fenilbutilo, estirilo o feniletinilo; arilo en caso dado sustituido una o varias veces por grupos alquilo, amino o metoxi, por ejemplo, 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; alcoxí con hasta 4 áto-



421228

mos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi ó terc.butoxi; además, amino o dimetilamino.

5 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-nitrofenilo, o-, m- ó p-aminofenilo, 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-iodofenilo.

10

15

El resto  $C_nH_{2n}$  significa, preferentemente:  $-CH_2CH_2-$ , ó  $-CH_2CH(CH_3)-$ , además, por ejemplo,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(C_2H_5)-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(C_2H_5)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(C_2H_5)-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(n-C_3H_7)-$ ,  $-CH(iso-C_3H_7)$ .

20

$B^1$  y  $B^2$  significan preferentemente H ó juntos otro enlace C-C.

25 En la definición de los restos  $X^1$  se han de entender bajo "grupos OH esterificados, capaces de reacción" preferentemente los grupos aciloxi con 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi), grupos alquilsulfoniloxi con 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, metanosulfoniloxi) ó grupos arilsulfoniloxi con 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo,

30

42123



5 benceno-, p-tolueno- ó 1-~~actain~~-sulfoniloxi), bajo "otros res-  
tos análogos al halógeno", por ejemplo, grupos éter, grupos  
mercapto ó amino, en caso dado sustituidos (tales como R<sup>2</sup>),  
que bajo las condiciones de reacción se pueden sustituir por  
el grupo N<sub>3</sub>.

10 La reacción de los isoxazoles de fórmula IIa o  
bien IIb, o bien de una mezcla de estos compuestos con las hi-  
drazinas 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. Un exceso de uno de los componentes de la reacción,  
especialmente de la hidrazina III, puede servir simultánea-  
mente como disolvente. Convenientemente se efectúa la reac-  
ción, sin embargo, en presencia de un disolvente inerte adicio-  
nal. La temperatura de reacción oscila preferentemente entre  
15 unos 100 y unos 250°. Por lo tanto es ventajoso emplear disol-  
ventes que tengan un punto de ebullición en esta zona.

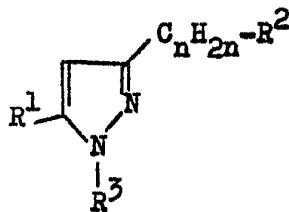
20 Por ejemplo, son adecuados como disolventes: los  
hidrocarburos tales como tolueno o xileno; los éteres tales  
como dioxano ó 1,2-dimetoxietano; los alcoholes, tales como  
n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o 2-etoxieta-  
nol; las amidas, tal como formamida, dimetilformamida, dimetil-  
acetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilúrea, hexametilfosfo-  
rotriamida; los sulfoxidos, tal como sulfóxido dimetílico;  
los hidrocarburos clorados, tal como clorobenceno. También  
25 son adecuadas las mezclas de estos disolventes entre si. Los  
tiempos de reacción se encuentran entre algunos minutos y va-  
rios días, según los productos de partida empleados y la tem-  
peratura seleccionada, por regla general entre unas 1 y 10  
horas.

30 Como derivados de hidrazina (III) son adecuados,

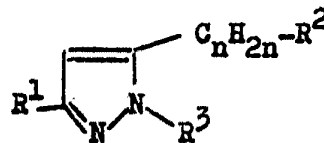


por ejemplo, la hidrazina, preferentemente en forma de una solución acuosa al 80 % de su hidrato, además, la metilhidrazina, acetil-, propionil-, butiril-, isobutiril-, valeril-, isovaleril-, hexanoil-, heptanoil-, octanoil-, nonanoil-, acriloil-, propinoil-, fenilacetil-, cinamoil-, benzoil-, naftoil-, o-, m- o p-toluil-, 3,4,5-trimetoxibenzoil-, p-aminobenzoil-  
 5  
 6 p-dimetilaminobenzoilhidrazina, además, la semicarbazida, 4,4-dimetilsemicarbazida y los ésteres de alquilo inferior del ácido hidrazincarboxílico, por ejemplo, el hidrazincarboxilato  
 10 de etilo.

Si en el derivado de hidrazina (III) el resto  $R^3$  es distinto a H, entonces en la reacción con IIa o bien IIb se pueden formar dos isómeros que se diferencian por la posición de los enlaces dobles y del resto  $R^3$  en el anillo pirazólico; estos isómeros corresponden a los compuestos de fórmulas Ia o bien Ib:  
 15



Ia



Ib

La formación de una mezcla de estos isómeros pertenece asimismo al objeto de esta invención, al igual que la formación de los isómeros puros.  
 20

También es posible transformar los isómeros puros de fórmulas Ia o bien Ib (por ejemplo, aquellos con  $R^3 = COR^4$ ) entre si por calentamiento, pudiéndose formar el isómero termodinámicamente más estable o bien de nueva mezclas. A la inversa, por calentamiento se puede obtener de la mezcla también  
 25



un isómero puro, preferentemente el termodinámicamente más estable. Las mezclas de los compuestos Ia y Ib se pueden separar en forma conocida a base de sus diferentes solubilidades, en caso dado también por métodos cromatográficos.

5                   En caso deseado se puede retirar en el producto obtenido un grupo N-acílico en caso dado existente mediante tratamiento con un agente de efecto solvolítico o termolítico. Por ejemplo, el derivado N-acílico en caso dado obtenido se puede saponificar por tratamiento con ácidos minerales o alcalis o disociar termolíticamente mediante simple calentamiento.

10                   También es posible que el derivado N-acílico se forme in situ en la reacción y que no sea aislado. Haciendo reaccionar, por ejemplo, un isoxazol de fórmula IIa o bien IIb con una hidrazina acílica a temperatura mas elevada bajo presión mas reducida se disocia ya bajo las condiciones de la  
15                   reacción termicamente el grupo acilo y se obtiene un producto de fórmula I ( $R^3 = H$ ).

Los compuestos de fórmula I se pueden transformar con un ácido en la forma usual en las correspondientes sales de  
20                   adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiologicamente compatibles. Así son 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, acé  
25                   tico, propiónico, piválico, dietilacético, malóico, láctico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, tartárico, málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, benzoico, salicílico, fenilpropiónico, cítrico, glucóico, ascórbico, nicotínico, isonicotínico, metanosulfónico, etanodisulfónico,  
30



2-hidroxiitanosulfónico, p-toluenosulfónico, los ácidos naftalín-mono- y -disulfónicos, ácido sulfúrico, nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

5 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,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ó  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

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

Ejemplo 1

Una mezcla de 14 g de 1-[2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil]-4-m-clorofenil-piperazina, 5,5 g de hidrato de hidrazina al 80 % y 40 cc de etilenglicol se calienta durante 6 horas a 150°. Se enfría, se vierte sobre agua y se extrae con benceno. El residuo que queda después de secar y evaporar la fase bencénica se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene la 1-[2-(5-metil-3-pirazolil)-etil]-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106°. Dihidrocloruro, p.f. 230°.

20 El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

5 g de una mezcla 4:1 de trans- y cis-5-cloro-1,4-hexadien-3-ona (obtenible según el procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana P 22 01 889) se disuelven en 25 cc de dimetilformamida y, bajo agitación, se mezcla con 6,5 g de 1-m-clorofenil-piperazina. Bajo calentamiento se forma una mezcla de trans- y cis-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-cloro-hexen-3-ona. Después de enfriar se mezcla continuando la agitación con 2,5 g de  $\text{NaN}_3$ . In situ se forma una mezcla de



42:228

trans- y cis-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-azido-hexen-3-ona.

Unos 10 minutos más tarde comienza, bajo un ligero aumento de la temperatura, la disociación de nitrógeno que practicamente ha terminado después de 45 minutos. A continuación se calienta aún durante una hora a 80°, se enfría, se elabora con agua/  
5 benceno y se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-clorofenil-piperazina; hidrocioruro, p.f. 212 - 214°.

En forma análoga se obtienen por reacción con las correspondientes l-arilpiperazinas, l-arilpiperidinas o bien  
10 l-aril-3,4-dehidropiperidinas los isoxazoles correspondientes, por ejemplo:

- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-fenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-o-clorofenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-p-clorofenil-piperazina,
- 15 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-tolil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-p-tolil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-terc.butilfenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-p-metoxifenil-piperazina,
- 20 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-trifluormetilfenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-nitrofenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-aminofenil-piperazina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-fenil-piperidina,
- 25 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-fenil-3,4-dehidro-piperidina,
- 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-7-4-m-tolil-3,4-dehidro-piperidina.

De los compuestos isoxazólicos se obtienen, por reac  
30 ción con hidrato de hidrazina, los correspondientes compuestos



pirazólicos, por ejemplo:

- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-fenil-piperazina, hidrato de dihidrocloruro, p.f. 174 - 176°,
- 5 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-o-clorofenil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 216 - 218°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-p-clorofenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 218 - 220°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-tolil-piperazina, p.f. 99 - 100°, dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 234 - 236°,
- 10 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-p-tolil-piperazina, dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 226 - 228°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-terc.butilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 231 - 233°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-p-metoxifenil-piperazina, 15 hidrato de trihidrocloruro, p.f. 250 - 252°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-trifluorometilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 231 - 233°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-nitrofenil-piperazina, p.f. 94 - 95°,
- 20 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-aminofenil-piperazina, p.f. 140 - 142°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-fenil-piperidina, p.f. 103 - 104°, dihidrocloruro, p.f. 213 - 214°,
- 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-fenil-3,4-dehidro-piperidina, p.f. 68°, monomaleato, p.f. 134 - 136°, monosuccinato, p.f. 110 - 111°,
- 25 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-tolil-3,4-dehidro-piperidina, dihidrocloruro, p.f. 218 - 220°.



Ejemplo 2

Una mezcla de 3,05 g de 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-isoxazolil)-etil-4-m-clorofenil-piperazina, 1 g de hidrato de hidrazina al 80 % y 10 cc de N-metilpirrolidona se calienta durante 24 horas a 120°. Se elabora análogo al ejemplo 1 y se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106 °.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Cloruro de acetilo se hace reaccionar con 4-cloro-1-butina a 4,6-dicloro-3-hexen-2-ona y esta con 1 mol. de 1-m-clorofenilpiperazina en acetonitrilo a la 4-cloro-6-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona. Este compuesto se deja reaccionar in situ análogo al ejemplo 1 con NaN<sub>3</sub>, se elabora y se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-isoxazolil)-etil-4-m-clorofenil-piperazina.

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-etil-4-m-clorofenil-piperazina, por reacción con metilhidrazina, una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1,5-dimetil-3-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (dihidrocloruro, p.f. 200 - 201°) y 1- $\sqrt{2}$ -(1,3-dimetil-5-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (hidrato de trihidrocloruro, p.f. 209 - 210°) que se puede separar cromatograficamente en gel de sílice con acetona/benceno/cloroformo/metanol (8:6:4:1), con acetilhidrazina: una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-acetil-5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-acetil-3-metil-5-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un maleato del



228  
p.f. 145 - 147°),

con butirilhidrazina:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-butiril-5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-  
clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-butiril-3-metil-5-pirazolil)-  
5 etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un picrato del  
p.f. 132 - 134°),

con benzoilhidrazina:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-benzoil-5-metil-pirazolil-3)-etil-4-m-  
clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-benzoil-3-metil-pirazolil-5)-  
10 etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocloreuro  
del p.f. 228 - 230°),

con cinamoilhidrazina:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-cinamoil-5-metil-pirazolil-3)-etil-4-m-  
clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-cinamoil-3-metil-pirazolil-  
15 5)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocloreuro  
del p.f. 225 - 227°),

con p-aminobenzoilhidrazina:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-p-aminobenzoil-5-metil-pirazolil-3)-  
etil-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-p-aminobenzoil-3-me-  
20 til-pirazolil-5)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da  
un hemihidrato de hidrocloreuro que plastifica a 200°),

con 3,4,5-trimetoxibenzoilhidrazina:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-5-metil-pirazo-  
lil-3)-etil-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-(3,4,5-trime-  
25 toxibenzoil)-3-metil-pirazolil-5)-etil-4-m-clorofenilpiper-  
azina (oleaginoso, 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),

con semicarbazida:

30 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-aminocarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil-



43,228

4-m-clorofenil-piperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-aminocarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil-4-m-clorofenilpiperazina, con 4,4-dimetilsemicarbazida:

5 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-dimetilaminocarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (hidrocloruro, p.f. 198 - 200°) y 1- $\sqrt{2}$ -(1-dimetilaminocarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (monohidrato de hidrocloruro, p.f. 145 - 147°C),

con hidrazincarboxilato de etilo:

10 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-etoxicarbonil-5-metil-pirazolil-3)-etil-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-etoxicarbonil-3-metil-pirazolil-5)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un monohidrato de dihidrocloruro del p.f. 150 - 152°).

Ejemplo 4

15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1- $\sqrt{1}$ -(3-metil-5-isoxazolil)-2-propil-4-m-clorofenilpiperazina (obtenible por reacción de trans-2-cloro-2,5-heptadien-4-ona con 1-m-clorofenilpiperazina y ulterior reacción con  $\text{NaN}_3$ ) con hidrato de hidrazina la 1- $\sqrt{1}$ -(5-metil-3-pirazolil)-2-propil-4-m-clorofenilpiperazina. Hemihidrato de trihidrocloruro, p.f. 20 195 - 196° (descomposición).

Empleando metilhidrazina en lugar de hidrato de hidrazina se obtiene una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1,5-dimetil-3-pirazolil)-2-propil-4-m-clorofenilpiperazina [trihidrocloruro 25 . 3,5  $\text{H}_2\text{O}$ , p.f. 149 - 150° (descomposición)] y 1- $\sqrt{1}$ -(1,3-dimetil-5-pirazolil)-2-propil-4-m-clorofenilpiperazina (dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 116 - 118°) que se puede separar por cromatografía en gel de sílice.



Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de

- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-fenilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-o-clorofenilpiperazina,
- 5 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-m-clorofenilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-p-clorofenilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-m-tolilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-p-tolilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-p-metoxifenilpiperazina,
- 10 1-(3-metil-5-isoxazolil-metil)-4-m-trifluormetilfenilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil)-propil-4-o-clorofenilpiperazina,
- 1-(3-metil-5-isoxazolil)-propil-4-m-clorofenilpiperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-fenilpiperazina,
- 15 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-o-clorofenilpiperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-m-clorofenilpiperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-o-tolilpiperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-p-tolilpiperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-m-trifluormetilfenil-
- 20 piperazina,
- 1-(4-metil-5-isoxazolil)-butil-4-p-metoxifenilpiperazina  
con hidrato de hidrazina
- 1-(5-metil-3-pirazolil-metil)-4-fenil-piperazina, p.f. 146 -  
147°,
- 25 1-(5-metil-3-pirazolil-metil)-4-o-clorofenil-piperazina, dihi-  
drocloruro, p.f. 225 - 227°,
- 1-(5-metil-3-pirazolil-metil)-4-m-clorofenil-piperazina, sol-  
vato etanólico de trihidrocloruro, p.f. 190 - 194° (descompo-  
sición),
- 30 1-(5-metil-3-pirazolil-metil)-4-p-clorofenil-piperazina, p.f.



42:28

138 - 140°,

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

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

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

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

10 1- $\sqrt{3}$ -(5-metil-3-pirazolil)-propil-4-o-clorofenil-piperazina, hidrato de dihidrocloruro, p.f. 152 - 154°,

1- $\sqrt{3}$ -(5-metil-3-pirazolil)-propil-4-m-clorofenil-piperazina, hidrato de trihidrocloruro, p.f. 158 - 160°,

15 1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-fenil-piperazina, p.f. 80 - 82°,

1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-o-clorofenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 182 - 184°,

1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-m-clorofenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 185 - 187°,

20 1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-o-tolil-piperazina, p.f. 208 - 210°,

1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-p-tolil-piperazina, p.f. 95 - 97°,

25 1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-m-trifluormetilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 175 - 177°,

1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-4-p-metoxifenil-piperazina, p.f. 111 - 113°.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de



- 1-2-(3-etil-5-isoxazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(3-n-butil-5-isoxazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/4-m-fluorfenil-piperazina,  
 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/4-m-bromofenil-piperazina,  
 5 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/4-m-iodofenil-piperazina,  
 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/3-hidroxi-4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/4-hidroxi-4-m-clorofenil-piperazina  
 10 con hidrato de hidrazina  
 1-2-(5-etil-3-pirazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(5-n-butil-3-pirazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-m-fluorfenil-piperazina,  
 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-m-bromofenil-piperazina,  
 15 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-m-iodofenil-piperazina,  
 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/3-hidroxi-4-m-clorofenil-piperazina,  
 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-hidroxi-4-m-clorofenil-piperazina.

20

Ejemplo 7

- 2 g de 1-2-(3-metil-5-isoxazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina y 1,44 g de acetilhidrazina se calientan durante 36 horas a 180° bajo 25 Torr. Se enfría, se mezcla con  
 25 benceno y lejía sódica diluida, se agita y la fase orgánica se cromatografía, después de secar y evaporar, en gel de sílice. Se obtienen 1-2-(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 106°.



1421228

NOTA

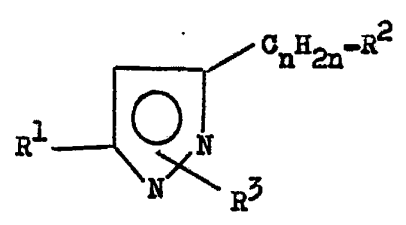
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarle en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con el número de acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS PIRAZOLICOS, caracterizándose por lo siguiente:

5

10

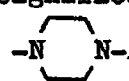
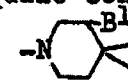
15

1. Procedimiento para la obtención de derivados pirazólicos de fórmula general I



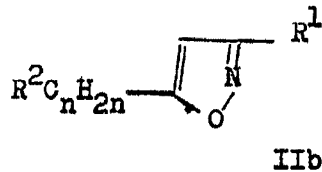
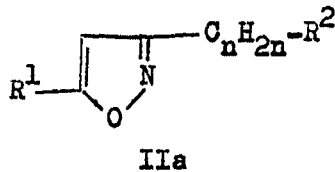
20

25

en la que R<sup>1</sup> significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa  ó , R<sup>3</sup> significa H, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó COR<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> significa alquilo o aralquilo, en caso dado insaturado, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, arilo, en caso dado sustituido una o varias veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, amino o metoxi, con hasta 10 átomos de carbono, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, Ar significa fenilo, en caso dado sustituido una o varias veces por alquilo con 1 - 4 átomos de



carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  ó halógeno,  $B^1$  y  $B^2$ , en cada caso significan H u OH ó juntos un ulterior enlace C-C y n representa 1 a 4, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general IIa ó bien IIb



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y n tienen el significado de arriba, o una mezcla de tales compuestos se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



III

donde  $R^3$  tiene el significado arriba indicado, y/o, porque un grupo N-acilo en caso dado contenido en el producto obtenido se retira por tratamiento con un agente de efecto solvolítico o termolítico y/o un compuesto de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible y/o de una de sus sales se libera mediante tratamiento con una base.

2. Procedimiento para la obtención de derivados pirazólicos, tal y como sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 DIC. 1973

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung

Dr. p. Elmador L. Costa Ferradás