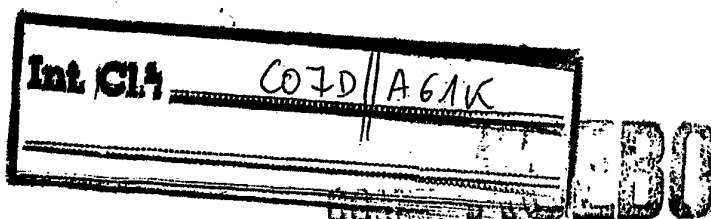


367

ler Certificado de Adición

Case sg - 22 36 905



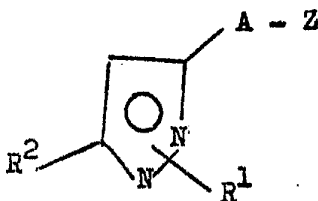
Memoria Descriptiva

sobre:


Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 410.618, presentada el 13 de enero de 1973 por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ARILPIPERAZINAS

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

La invención se refiere a arilpiperazinas de fórmula general I



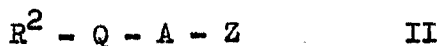
I

5 en la que R^1 significa H ó COR^3 , R^2 significa H ó alquilo con
1 - 4 átomos de carbono, R^3 significa alquilo o aralquilo; en
caso dado insaturado, en cada caso con hasta 10 átomos de car-
bono, arilo, en caso dado sustituido una o varias veces por
10 grupos alquilo, amino o metoxi, con un total de hasta 10 áto-
mos de carbono, NH_2 , $N(CH_3)_2$ ó alcoxi con hasta 4 átomos de
carbono, A significa C_nH_{2n} , n representa 1 - 4, Z significa
 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 - 4 átomos de carbono, CF_3 , NO_2 y/o halógeno, así como
sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Estos compuestos son conocidos. Son valiosos medi-
camentos que, con buena compatibilidad, muestran entre otros
efectos depresivos del sistema central dignos de destacar.

15 La obtención de estos compuestos y sus propiedades se descri-
ben, por ejemplo, en las solicitudes de patente alemanas
P 16 20 016, P 21 10 568 y en la patente principal española
nº 410.618.

20 Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórm-
mula I se pueden obtener en una forma especialmente ventajosa
y racional ciclizando un compuesto de fórmula general II



25 donde Q significa $-C(NH-NHCOR^3)-CH-CO-$ ó $-CO-CH-C(NH-NHCOR^3)$
y R^2 , R^3 , A y Z tienen el significado arriba indicado, bajo
disociación de agua. En caso dado se puede disociar del pro-
ducto obtenido solvolíticamente el resto COR^3 y/o transformar
los productos obtenidos en sus sales de adición de ácido fisio-
lógicamente compatibles y/o liberarlos con una base de sus
sales de adición de ácido.

El objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de arilpiperazinas de fórmula general I según la patente principal nº 410.618, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II se cicliza
5 bajo disociación de agua y porque, en caso dado, del producto obtenido, mediante tratamiento con un agente de efecto solvolítico, se disocia el resto COR^3 y/o la arilpiperazina obtenida de fórmula I mediante tratamiento con un ácido se transforma en su sal de adición de ácido fisiológicamente compatible
10 y/o se libera de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

En lo anterior y a continuación tienen, siempre que no se indique expresamente otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , A, n, Z y Ar los significados indicados en la fórmula I y Q el significado indicado en la fórmula II.
15

Como grupos alquilo en los restos R^3 y R^3 , o bien como sustituyentes en el resto Ar, entran preferentemente en consideración metilo y etilo, además, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo y terc.butilo.

El resto Ar significa preferentemente fenilo, en caso dado sustituido en forma sencilla en la forma indicada, especialmente fenilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-clorofenilo. Además, Ar puede significar, 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, ó-, m- ó p-trifluormetilfenilo, o-, m- ó p-nitrofenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, 2,3-,
25 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofe-
30

nilo, o-, m- ó p-bromofenilo, tal como 2,4-dibromofenilo, o-, m- o p-iodofenilo.

R^3 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 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 o terc.butoxi, amino ó dimetilamino.

El resto Q significa preferentemente $-C(NHNHCOR^3)-C$ HCO-, especialmente $-C(NHNHCOCH_3)-CHCO-$.

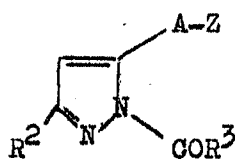
El resto A significa preferentemente $-CH_2CH_2-$ ó $-CH_2CH(CH_3)-$, Además, A puede significar, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-CH_2$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(n-C_2H_7)-$, $-CH(iso-C_3H_7)$.

La invención tiene especialmente por cometido desarrollar una nueva síntesis, ventajosa y racional, de la 1-[2-(5-metil-3-pirazolil)-etil]-4-m-clorofenilpiperazina, especialmente valiosa como medicamento. Según la presente invención esta síntesis consiste en que un compuesto de fórmula II ($R^2 = CH_3$, A = $-CH_2CH_2-$, Z = 4-m-clorofenil-piperazino) se

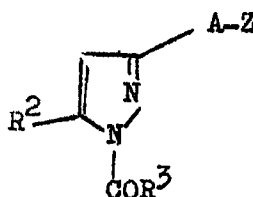
cicliza y del producto obtenido de fórmula I ($R^1 = \text{COR}^3$, $R^2 = \text{CH}_3$, $A = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $Z = 4\text{-m-clorofenil-piperazino}$) se disocia el resto COR^3 solvolíticamente.

5 Las acilhidrazinocetonas de fórmula II y su obtención o bien están descritos en la patente principal nº 410.610 o bien se pueden obtener análogo a los métodos allí descritos.

10 La ciclización de las acilhidrazinocetonas de fórmula II a las arilpiperazinas de fórmula I se efectúa en forma extraordinariamente fácil. Como productos primarios se forman aquí los derivados acílicos de fórmula Ia en el caso de que se parta de II ($Q = -\text{C}(\text{NH}-\text{NHCOR}^3)-\text{CH}-\text{CO}-$) o bien de fórmula Ib en el caso de que se parta II ($Q = -\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{NH}-\text{NHCOR}^3)-$):



Ia



Ib

15 La ciclización se efectúa en forma demostrable ya al dejar reposar II en un disolvente inerte, con más rapidez al calentar. La velocidad de la reacción se aumenta por la presencia de catalizadores, especialmente de ácidos o bases. Así, por ejemplo, con ácido clorhídrico diluido ha terminado
20 la ciclización en un alto rendimiento después de dejar reposar la solución durante algunos minutos a temperatura ambiente.

25 Convenientemente se efectúa la ciclización en presencia de un disolvente, preferentemente en un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Como disolventes son además adecuados, por ejemplo, otros ácidos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos de fórmula general $R^3\text{COOH}$,

tal como ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol ó n-butanol, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos, tal como acetónitrilo, o las mezclas de estos disolventes entre si
 5 o con agua. Como catalizadores ácidos son además adecuados, por ejemplo, otros ácidos inorgánicos, tales como el ácido fosfórico o ácido perclórico, los ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como el ácido metanosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Como catalizadores básicos son adecuados,
 10 por ejemplo, los alcalis, tales como NaOH ó KOH, las sales de reacción básica, tales como Na₂CO₃, K₂CO₃ ó NaHCO₃, amoníaco, bases orgánicas, especialmente las aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como piperidina, pirrolidina, morfolina, trietilamina, quinolina, las bases cuaternarias,
 15 tales como hidróxido benciltrimetilamónico. También es posible efectuar la disociación de agua ciclizante bajo ausencia de un disolvente o de un catalizador, por ejemplo, calentando el compuesto II, en caso dado bajo presión más reducida y/o bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argon. Las temperaturas de reacción para la ciclización se encuentran por regla
 20 general entre 0 y 200°, preferentemente entre 20 y 150°. Los tiempos de reacción pueden oscilar entre amplios límites, según las condiciones; oscilan entre algunos minutos y varias semanas.

25 En caso deseado se puede disociar solvolíticamente el resto COR³ del producto primario de fórmula Ia ó bien Ib obtenido. Esto se logra, por ejemplo, con ayuda de los agentes de ciclización indicados si se dejan reaccionar durante mas tiempo o bajo condiciones más fuertes. En caso deseado se pue-
 30 de realizar la reacción también no aislando el producto inter-

- / -

medio de fórmula Ia ó bien Ib, sino obteniéndole solamente in situ. Así se forman, por ejemplo, bajo reacción mas larga de ácidos minerales diluidos tanto de II como también de Ia o bien Ib las arilpiperazinas de fórmula I ($R^1 = H$).

5 Si no se desea la disociación del resto COR^3 entonces es conveniente efectuar la ciclización en un disolvente que no ejerza ningún efecto solvolítico sobre el resto COR^3 , Se puede ciclizar, por ejemplo, con un ácido de fórmula R^3COOH (tal como ácido acético) y de esta manera retraer la solvolisis. También con anhídridos de ácido, tal como anhídrido acético, como disolvente, se obtienen en buen rendimiento los productos acílicos Ia o bien Ib.

10

Además, es posible que en la ciclización se obtengan los dos isómeros Ia y Ib uno al lado del otro. La formación de una mezcla de estos isómeros pertenece tanto al objeto de la presente invención como la formación de los isómeros puros.

15

También es posible transformar entre si los isómeros de fórmulas Ia o bien Ib mediante calentamiento, pudiéndose formar el isómero termodinámicamente mas estable o bien de nuevo las mezclas. A la inversa, mediante calentamiento se pueden obtener de la mezcla por calentamiento también un isómero puro, preferentemente el termodinámicamente más estable. Las mezclas de los compuestos de fórmulas Ia y Ib se pueden separar en forma en si conocida en base de sus diferentes solubilidades, en caso dado también con ayuda de métodos cromatográficos.

20

25

Los compuestos de fórmula I se pueden transformar con un ácido en la forma usual en las sales de adición de ácido correspondientes. Para esta reacción entran en consideración

30

aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, pivalico, dietilacético, malóico, láctico, succínico, pimélico, fumarico, maléico, tartárico, málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, benzoico, salicílico, fenilpropiónico, cítrico, glucoico, ascórbico, nicotínico, isonicotínico, metanosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico, los ácidos naftalin-mono- y disulfónicos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico o bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tal como el ácido ortofosfórico.

A la inversa, las bases libres de fórmula I se pueden obtener de sus sales, si se desea, mediante tratamiento con una base tal como NaOH, KOH, Na_2CO_3 ó K_2CO_3 .

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

Ejemplo 1

a) 364 mg de cis-1-(4-m-clorofenil-piperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona (A) se frota con 1 cc de ácido clorhídrico 2-n. El hemihidrato del monohidrocloreto de 1- $\sqrt{2}$ -(1-acetil-3-metil-5-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (B-monohidrocloreto-hemihidrato) que se precipita después de pocos minutos se separa por filtración y se seca. P.f. 191 - 193°.

b) 392 mg de B-monohidrocloreto-hemihidrato se dejan

reposar durante 12 horas a 20° con 1 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se pone alcalino con NaOH, se extrae con éter y después de lavar, secar y evaporar el extracto se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil/4-m-clorofenil-piperazina (C). P.f. 106°.

5

Ejemplo 2

364 mg de A se dejan reposar durante 12 horas a 20° con 1 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se elabora como en el ejemplo 1b) y se obtiene C, p.f. 106°. Dihidrocloruro, p.f. 230°. Trihidrocloruro, p.f. 225 - 226°.

10

En forma análoga se obtiene de:

- 1-(4-fenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-o-clorofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-p-clorofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 15 1-(4-m-fluorfenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-o-tolilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-m-tolilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-p-tolilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-m-terc.butilfenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 20 1-(4-p-metoxifenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-m-trifluormetilfenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 1-(4-m-nitrofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-hexen-3-ona,
- 25 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-penten-3-ona,
- 1-(4-fenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
- 1-(4-o-clorofenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
- 1-(4-m-clorofenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
- 1-(4-p-clorofenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,

- 1-(4-m-tolilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
1-(4-p-tolilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
1-(4-p-metoxifenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-penten-2-ona,
1-(4-m-trifluormetilfenilpiperazino)-4-acetilhidrazino-3-pen-
5 ten-2-ona,
1-(4-o-clorofenilpiperazino)-6-acetilhidrazino-5-hepten-4-ona,
1-(4-m-clorofenilpiperazino)-6-acetilhidrazino-5-hepten-4-ona,
2-(4-m-clorofenilpiperazino)-6-acetilhidrazino-5-hepten-4-ona,
1-(4-fenilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
10 1-(4-o-clorofenilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
1-(4-m-clorofenilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
1-(4-o-tolilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
1-(4-p-tolilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
1-(4-p-metoxifenilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-octen-5-ona,
15 1-(4-m-trifluormetilfenilpiperazino)-7-acetilhidrazino-6-oc-
ten-5-ona,
1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-acetilhidrazino-4-nonen-3-ona
con ácido clorhídrico 2-n:
1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-fenil-piperazina, hidrato
20 de dihidrocloruro, p.f. 174 - 176°,
1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-o-clorofenil-piperazina, di-
hidrocloruro, p.f. 216 - 218°,
1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-p-clorofenil-piperazina,
trihidrocloruro, p.f. 218 - 220°,
25 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-fluorfenil-piperazina, p.f.
152°,
1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-bromofenil-piperazina, p.f.
94°,
1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-o-tolil-piperazina,
30 1- $\sqrt{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-tolil-piperazina, p.f.

- 99 - 100°,
- 1- $\bar{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-p-tolil-piperazina, dihidrato de trihidrocloruro, p.f. 226 - 228°,
- 5 1- $\bar{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-terc.butilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 231 - 233°,
- 1- $\bar{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-p-metoxifenil-piperazina, hidrato de trihidrocloruro, p.f. 250 - 252°,
- 1- $\bar{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-trifluormetilfenil-piperazina, trihidrocloruro, p.f. 231 - 233°,
- 10 1- $\bar{2}$ -(5-metil-3-pirazolil)-etil-4-m-nitrofenil-piperazina, p.f. 94 - 95°,
- 1- $\bar{2}$ -(3-pirazolil)-etil-4-m-clorofenil-piperazina, p.f. 119 - 120°,
- 1 15 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-fenil-piperazina, p.f. 146 - 147°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-o-clorofenil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 225 - 227°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-m-clorofenil-piperazina, solvento etanólico de trihidrocloruro, p.f. 190 - 194° (descomp.),
- 20 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-p-clorofenil-piperazina, p.f. 138 - 140°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-m-tolil-piperazina, dihidrocloruro, p.f. 214 - 217°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-p-tolil-piperazina, p.f. 140 - 25 142°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-p-metoxifenil-piperazina, p.f. 156 - 157°,
- 1-(5-metil-3-pirazolilmetil)-4-m-trifluormetilfenil-piperazina, hidrato de trihidrocloruro, p.f. 159 - 162°,
- 30 1- $\bar{3}$ -(5-metil-3-pirazolil)-propil-4-o-clorofenil-piperazina,

- hidrato de dihidrocloruro, p.f. 152 - 154°,
1- $\sqrt{3}$ -(5-metil-3-pirazolil)-propil-7-4-m-clorofenil-piperazina,
hidrato de trihidrocloruro, p.f. 158 - 160°,
1- $\sqrt{1}$ -(5-metil-3-pirazolil)-propil-2-7-4-m-clorofenil-piperazina,
5 hemihidrato de trihidrocloruro, p.f. 195 - 196° (descomp.)
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-fenil-piperazina, p.f. 80
82°,
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-o-clorofenil-piperazina,
trihidrocloruro, p.f. 182 - 184°,
10 1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-m-clorofenil-piperazina,
trihidrocloruro, p.f. 185 - 187°,
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-o-tolil-piperazina, tri-
hidrocloruro, p.f. 208 - 210°,
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-p-tolil-piperazina, p.f.
15 95 - 97°,
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-p-metoxifenil-piperazina,
p.f. 111 - 113°,
1- $\sqrt{4}$ -(5-metil-3-pirazolil)-butil-7-4-m-trifluormetilfenil-pi-
perazina, trihidrocloruro, p.f. 175 - 177°,
20 1- $\sqrt{2}$ -(5-n-butil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenil-piperazina,
hidrato de trihidrocloruro, p.f. 181 - 182°.

Ejemplo 3

3,64 g de A se hierven con 0,87 g de morfolina en
25 cc de acetonitrilo durante 80 horas. Se evapora, se cromatografía el residuo en gel de sílice y se obtiene G, p.f. 106°.

Ejemplo 4

364 mg de A se calientan durante 30 minutos a 16 Torr a 150°. Se enfría, el residuo se disuelve en poco etanol

y se agrega una solución de 110 g de ácido maléico en poco etanol. Se obtiene una mezcla de los maleatos de 1- $\sqrt{2}$ -(1-acetil-5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenil-piperazina (D) y B, que funde a 149 - 150°. De los espectros de resonancia nuclear se desprende una proporción cuantitativa de los isómeros de aproximadamente 2 a 3.

En forma análoga se obtiene calentando durante media hora a 150° a 16 Torr de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-butiril-hidrazino-4-hexen-3-ona:

10 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-butiril-5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenil-piperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-butiril-3-metil-5-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un picrato del p.f. 132 - 134°),

15 de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-benzoilhidrazino-4-hexen-3-ona:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-benzoil-5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-benzoil-3-metil-5-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocloreuro del p.f. 228 - 230°),

20 de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-cinamoilhidrazino-4-hexen-3-ona:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-cinamoil-5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-cinamoil-3-metil-5-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un hidrocloreuro del p.f. 225 - 227°),

25 de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-p-aminobenzoilhidrazino-4-hexen-3-ona:

30 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-p-aminobenzoil-5-metil-3-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-p-aminobenzoil-3-metil-5-pirazolil)-etil-7-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un he-

monohidrato de hidrocloreto que plastifica a 200°),
de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-(3,4,5-trimetoxibenzoil-
hidrazino)-4-hexen-3-ona:

5 una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-5-metil-3-pi-
razolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-(3,4,5-tri-
metoxibenzoil)-3-metil-5-pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiper-
zina (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),

10 de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-aminocarbonilhidrazino-
4-hexen-3-ona:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-aminocarbonil-5-metil-3-pirazolil)-etil-
4-m-clorofenil-piperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-aminocarbonil-3-metil-5-
pirazolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina,

15 de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-dimetilaminocarbonil-hi-
drazino-4-hexen-3-ona:

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

de cis-1-(4-m-clorofenilpiperazino)-5-etóxicarbonilhidrazino-
4-hexen-3-ona:

una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(1-etóxicarbonil-5-metil-3-pirazolil)-etil-
25 4-m-clorofenilpiperazina y 1- $\sqrt{2}$ -(1-etóxicarbonil-3-metil-5-pi-
razolil)-etil-4-m-clorofenilpiperazina (la mezcla da un mono-
hidrato de dihidrocloreto del p.f. 150 - 152°).

Ejemplo 5

2,64 g de A se hierven con 1,5 g de KOH en 180 cc

de metanol durante 3 horas. Se evapora, se mezcla con agua y benceno, se separa y por evaporación de la fase bencénica se obtiene C, p.f. 106°.

Ejemplo 6

5 En los ejemplos a continuación se siguió la formación de B, C y D en cada caso de 100 mg de A por cromatografía de capa delgada en gel de sílice. Con acetona/benceno/clorofor-
mo/metanol 20 : 15 : 10 : 1 se obtuvieron los valores siguientes del R_f : A 0,55, B 0,8, C 0,25, D 0,8.

10 Los dos acetatos B y D no se diferencian por lo tanto en el cromatograma. Los datos del rendimiento (en %) se calculan aproximadamente del tamaño de las manchas.

15 a) Hierviendo durante 3 días en 1,5 cc de agua y 1,5 cc de acetonitrilo: aproximadamente partes iguales de A y C, aprox. un 5 % (B + D),

b) Reposando 3 días con 1 cc de metanol:
98 % de A, 1 % de (B + D), 1 % C

c) Hirviendo durante 3 días con 1 cc de metanol:
70 % de A, 3 % de (B + D), 27 % de C,

20 d) Reposando con 3 cc de ácido acético:
después de 24 horas: 80 % de A, 18 % de (B + D), 2 % de C,
después de 48 horas: 55 % de A, 40 % de (B + D), 5 % de C,
después de 240 horas: 80 % de (B + D), 20 % de C

Ejemplo 7

25 a) 364 mg de A se dejan reposar en 3,64 cc de anhídrido acético durante 2 semanas a 25°. Después se evapora, el residuo de evaporación se trata con solución acuosa de NaHCO_3 y benceno y la fase bencénica se evapora después de secar. Se

obtiene B, maleato, p.f. 164 - 166° (en etanol).

b) 346 mg de B (base libre, purificada a través del maleato) se calientan bajo N₂ durante 16 horas a 150°. Se disuelve en 5 cc de acetona se mezcla con una solución de 120 mg de ácido maléico en poca acetona, la mezcla de maleato obtenida se separa por filtración y se recristaliza en etanol. La 1ª fracción obtenida (161 mg) se compone en un 60 % de D-maleato y en un 40 % de B-maleato. Una segunda fracción (35 mg, p.f. 156 - 158) se compone en un 75 % de D-maleato y en un 25 % de B-maleato.

Ejemplo 8

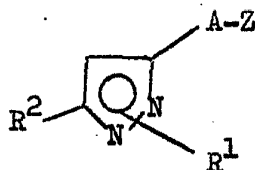
364 mg de 4-acetilhidrazino-6-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona (obtenible de 4-cloro-6-(4-m-clorofenilpiperazino)-3-hexen-2-ona y acetilhidrazina) se dejan reposar con 1 cc de ácido sulfúrico 2-n durante 12 horas a 20°. Se elabora como en el ejemplo 1 b) y se obtiene C, p.f. 106°.

N O T A

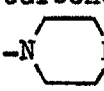
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania 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 y por lo que se solicita el CERTIFICADO DE ADICION en España sobre: Mejoras introducidas

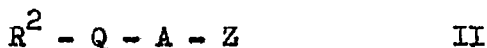
en el objeto de la patente principal nº 410.618 presentada el 13 de enero de 1973, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ARILPIPERAZINAS, caracterizandose por lo siguiente:

5 1. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 410.618 presentada el 13 de enero de 1973 por procedimiento para la obtención de arilpiperazinas, de fórmula general I



I

10 en la que R¹ significa H ó COR³, R² significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R³ 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 grupos alquilo, amino o metoxi, con un total de hasta 10 átomos de carbono, NH₂, N(CH₃)₂ ó alcoxi con hasta 4 átomos de
15 carbono, A significa C_nH_{2n}, n representa 1 - 4, Z significa  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 - 4 átomos de carbono, ^{nitro}trifluormetilo/y/o halógeno, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles según la patente principal, caracterizadas porque un
20 compuesto de fórmula general II



25 donde Q significa -C(NH-NHCOR³)-CH-CO ó -CO-CH=C(NH-NHCOR³)- y R², R³, A y Z tienen el significado arriba indicado, se cicliza bajo disociación de agua y porque en caso dado, del producto obtenido, mediante tratamiento con un agente de efecto

solvolítico, se disocia el resto COR³ y/o la arilpiperazina de fórmula I obtenida mediante tratamiento con un ácido se transforma 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.

2. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 410.618 presentada el 13 de enero de 1973 por procedimiento para la obtención de arilpiperazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid

19 DIC. 1973

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

L. GONZALEZ ACEVEDO Y MARINER
p. p. Elencado: L. Gasia Fernández

