

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 8/01

Zgłoszono: 28.VI.1967 (P 121 427)

Pierwszeństwo: 02.VII.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d, 49/18

Opublikowano: 5. II. 1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Volker Koppe, Karl Schulte, Siegmund Sommer, Helmut Müller Calgan

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania 3-(piperazynoalkilo)-pirazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-(piperazynoalkilo)-pirazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi i/lub grupami alkoksylowymi o 1—4 atomach węgla, grupą trójfluorometylową i/lub atomami chlorowca, zaś n oznacza liczbę całkowitą 1—4, jak również soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie, mają cenne właściwości farmakologiczne. Substancje te są dobrze znoszone przez organizmy, a równocześnie działają tłumiąco na układ centralny, na przykład powodują przedłużenie narkozy i jej spotęgowanie, działają uspokajająco i/lub neuroleptycznie. Stwierdzono także, że związki te powodują obniżenie ciśnienia krwi, potęgują względnie pobudzają wydzielanie adrenaliny albo noradrenaliny, na przykład pobudzają działanie grasicy i przeciwdziałają tetrabenzylinie, a poza tym mają właściwości przeciwhistaminowe i przeciwdziałają skurczowi oskrzeli.

Wyniki, jakie osiąga się przy stosowaniu tych związków w próbach potęgowania narkozy, wykonanych w oparciu o metodę Janssen'a i in. [J. Med. Pharm. Chem. 1. 281-297 (1959)] w odniesieniu do szczurów przy użyciu nie sięgających progu narkozy dawek 7,5 mg/kg sześciobarbitalanu

2

sodowego dożylnie, podano w poniższej tabeli. W tabeli tej podano wielkość dawek ED₅₀ podskórnie w mg/kg, a w nawiasach podano graniczne wartości dawek ED₅₀ ustalone metodą statystyczną.

T a b l i c a

Substancja	Czas działania (minut)	ED ₅₀ w mg/kg
3-2-(N'-m-chlorofenyl-piperazyno)-etylo-5-metylopirazol	30	1,5 (1,2—1,9)
3-2-(N'-m-tolilopiperazyno)-etylo-5-metylopirazol	30	3,4 (2,7—4,2)
Chloropromazyna	30	6,1 (5,3—7,1)
substancja porównawcza)	60	7,0 (6,2—7,9)

Z tablicy tej wynika, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku są dwukrotnie, a niektóre nawet prawie czterokrotnie skuteczniejsze niż chloropromazyna. Związki te mogą być stosowane jako środki lecznicze, a także jako produkty pośrednie do wytwarzania innych środków leczniczych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę wodorotle-

nową, ewentualnie zestryfikowaną tak, iż jest zdolna do reakcji, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie lub związek o wzorze 4, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Ar i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy oznaczone symbolami X mogą także razem oznaczać atom tlenu, albo też związek o wzorze 6, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a X ma znaczenie podane dla wzoru 5, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie lub związek o wzorze 8, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 9, w którym X ma znaczenie podane dla wzoru 5 albo związek o wzorze 10, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydrazyną, albo też związek o wzorze 1, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie i który zawiera dodatkowo jedną lub kilka grup dających się zastępować wodorem i/lub jedno albo kilka wiązań wielokrotnych pomiędzy atomami węgla, poddaje się działaniu wodoru lub znanych związków redukujących.

Otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie traktuje się kwasem, przeprowadzając go w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem lub też z otrzymanej soli addycyjnej z kwasem uwalnia się zasadę o wzorze 1.

Jako rodniki alkilowe w resztach R oraz Ar brane są pod uwagę rodniki metylowe, etylowe, n-propylowe, izopropylowe, n-butyłowe, izobutyłowe, a także II-rzęd. -butylowe oraz III-rzęd. -butylowe.

Reszta Ar oznacza korzystnie rodnik fenylowy, o-, m- lub p-tolilowy, 2,4-dwumetylofenylowy, o-, m- lub p-etylofenylowy, p-izopropylfenylowy, 2-metylo-5-izopropylfenylowy, o-, m- lub p-metoksyfenylowy, 3,4-dwumetoksyfenylowy, 3,4,5-trójmetylofenylowy, 2-metoksy-5-metylofenylowy, o-, m- lub p-etoksyfenylowy, o-, m- lub p-trójsklorofenylowy, o-, m- lub p-fluorofenylowy, o-, m- lub p-chlorofenylowy, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- lub 3,5-dwuchlorofenylowy, 2,4,6-trójklorofenylowy, o-, m- lub p-bromofenylowy, 2,4-dwubromofenylowy, o-, m- lub p-jodofenylowy.

Rodnik $-C_nH_{2n}$ — oznacza korzystnie rodnik $-(CH_2)_n-$, na przykład rodnik $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ lub $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Może on też oznaczać rodnik $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(n-C_3H_7)-$ lub $-CH(izo-C_3H_7)-$.

Przy określaniu symbolu X pod mianem zestryfikowanych i zdolnych do reakcji grup wodorotlenowych należy rozumieć takie, które przy reakcji z aminą mogą być zastępowane grupą aminową, korzystnie grupy acyloksylowe, jak grupa acetylowa, metanosulfonyloksylowa, p-toluenosulfonyloksylowa, a także chlor, brom lub jod. Można także, w warunkach redukujących, stosować takie związki wyjściowe o wzorach 2,5,6 lub 9, ale które na miejscu jednej lub dwóch reszt CH_2X

mają grupy aldehydowe, estrowe lub inne grupy o wyższym stopniu utlenienia, które w warunkach reakcji ulegają redukcji na grupy CH_2OH .

Związki o wzorze 1 otrzymuje się korzystnie przez reakcję 3-(chlorowcoalkilo)-pirazoli lub ich analogów o wzorze 2 z podstawionymi w pozycji 1 piperazynami o wzorze 3.

Jako związki wyjściowe o wzorze 2 bierze się pod uwagę przede wszystkim pochodne 3-chlorometylowe, 3-bromometylowe, 3-jodometylowe, 3-hydroksymetylowe, 3-(1-chloroetylowe), 3-(1-bromoetylowe), 3-(1-jodoetylowe), 3-(1-hydroksyetylowe), 3-(2-chloroetylowe), 3-(2-bromoetylowe), 3-(2-jodoetylowe), 3-(2-hydroksyetylowe), 3-(2-chloropropylowe), 3-(3-bromopropylowe), 3-(3-jodopropylowe), 3-(3-hydroksypropylowe), 3-(4-chlorobutyłowe), 3-(4-bromobutyłowe), 3-(4-jodobutyłowe), 3-(4-hydroksybutylowe), a także 5-metylowe, 5-etylowe, 5-n-propylowe, 5-izopropylowe i 5-n-butyłowe wspomnianych związków oraz estry, zwłaszcza metano- i p-toluenosulfoniany wspomnianych związków hydroksylowych.

Jako związki o wzorze 3 szczególnie nadają się następujące piperazyny: N-fenyl-, N-o-tolil-, N-m-tolil-, N-p-tolil-, N-p-etylofenyl-, N-o-metoksyfenyl-, N-m-metoksyfenyl-, N-p-metoksyfenyl-, N-o-trójsklorofenyl-, N-m-trójsklorofenyl-, N-p-trójsklorofenyl-, N-o-fluorofenyl-, N-m-fluorofenyl-, N-p-fluorofenyl-, N-o-chlorofenyl-, N-m-chlorofenyl-, N-p-chlorofenyl-, N-o-bromofenyl-, N-m-bromofenyl-, N-p-bromofenyl-, N-o-jodofenyl-, N-m-jodofenyl-, oraz N-p-jodofenylpiperazyny.

Związki o wzorze 2 i 3 są albo znane, albo mogą być wytwarzane analogicznie do związków znanych. Na przykład można ester kwasu pirazolo-3-karbonowego zredukować katalitycznie lub za pomocą wodoru litowoglinowego na 3-hydroksymetylopirazole. 2-hydroksy-4-pirony można za pomocą hydrazyny przeprowadzać w hydrazydy kwasu pirazolo-3-octowego, z których przez alkoholizację można otrzymywać odpowiednie estry, a przez ich redukcję 3-(2-hydroksyetylo)-pirazole. 3-(3-hydroksypropylo)-, względnie 3-(4-hydroksybutylo)-pirazole, to jest związki o wzorze 2, w którym X oznacza OH, a n = 3 lub 4, można otrzymywać przez kondensację związków karbonylowych $R-CO-CH_3$ z γ -butyrolaktonem lub δ -walerolaktonem na 2-hydroksy-2-acylometyloczterowodorofurany — lub — pirany i następującą po tym reakcją z hydrazyną.

Odpowiednie związki chlorowcowe, to jest związki o wzorze 2, w którym X oznacza chlor, brom lub jod, otrzymuje się z alkoholi przez działanie na przykład chlorkiem tionylu, bromowodorem lub jodowodorem, a odpowiednie acylany i estry kwasów sulfonowych otrzymuje się przez znaną estryfikację na przykład bezwodnikami kwasów lub halogenkami kwasów, na przykład bezwodnikiem kwasu octowego, chlorkiem kwasu metanolo- lub p-toluenosulfonowego. Piperazyny o wzorze 3 otrzymuje się przez reakcję amin o wzorze 7 z dwuetanoloaminą, morfoliną lub bis-(2-chloroetylo)-aminą lub też z piperazyn i halogenków, korzystnie bromków o wzorze ArX .

Reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3 prowadzi się metodami typowymi dla alkilowania amin. Można stapiać ze sobą składniki reakcji bez użycia rozpuszczalnika, ewentualnie w zamkniętej rurze lub w autoklawie, a także w obecności obojętnego rozpuszczalnika, jak benzen, toluen, ksylen, ketony, na przykład aceton lub butanon, alkohole, na przykład metanol, etanol, czerowodorofuran lub dioksan, a ewentualnie z mieszaniną tych rozpuszczalników lub ich mieszaniną z wodą.

Wskazane jest stosowanie środka wiążącego kwas, na przykład wodorotlenku, węglanu, kwaśnego węglanu lub innej soli słabego kwasu i metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, korzystnie sodu, potasu lub wapnia, względnie organicznej zasady, na przykład trójetyleaminy, dwumetyloaniliny, pirydyny lub chinoliny, albo też prowadzić reakcję wobec nadmiaru pochodnej piperazyny o wzorze 3.

Czas trwania procesu zależy od warunków, w jakich proces ten jest prowadzony i wynosi od kilku minut do 14 dni, a temperatura reakcji waha się w granicach 0—200°C, a zwykle wynosi 100—130°C. Jeżeli reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika w temperaturze około 120°C, to dobiega ona końca w ciągu 1/2 — 2 godzin. Przy stosowaniu rozpuszczalników, dla osiągnięcia dobrej wydajności konieczne jest ogrzewanie w ciągu 12 — 24 godzin.

Odmiana opisanego wyżej sposobu polega na tym, że aldehyd o wzorze 11, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a n oznacza liczbę 1—4, poddaje się reakcji z piperazyną o wzorze 3 w warunkach stosowanych do katalitycznego uwodorniania i odpowiadających warunkom stosowanym dla redukcyjnego alkilowania. Aldehydy o wzorze 11 otrzymuje się przez utlenianie odpowiednich alkoholi pierwszorzędowych o wzorze 2, w którym X oznacza grupę wodorotlenową.

Związki o wzorze 1 można też otrzymywać przez reakcję 3-(aminoalkilo)-pirazolu o wzorze 4 ze związkiem azotowym o wzorze 5. 3-(aminoalkilo)-pirazole otrzymuje się ze wspomnianych wyżej 3-(chlorowcoalkilo)-pirazoli o wzorze 2 przez reakcję z amoniakiem lub z solą potasową imidu kwasu ftalowego. Nadają się tu zwłaszcza: 3-aminometylopirazol, 3-(2-aminoetylo)-pirazol, 3-(3-aminopropilo)-pirazol, 3-(4-aminobutylo)-pirazol oraz pochodne 5-metylowe, 5-etylowe, 5-m-propylowe, 5-izopropylowe oraz 5-n-butyloze tych związków.

Jako związki wyjściowe o wzorze 5 należy wymienić przede wszystkim bis-(2-chloroetylo)-anilinę, bis-(2-bromoetylo)-anilinę, N-fenylmorfolinę oraz ich pochodne, podstawione w pierścieniu aromatycznym analogicznie do wspomnianych wyżej piperazyn o wzorze 3.

W celu wytwarzania związków o wzorze 1 można też postępować odwrotnie, stosując związki azotowe o wzorze 6, wytworzone na przykład przez reakcję 3-chlorowcoalkilopirazoli o wzorze 2, w którym X oznacza chlor, brom lub jod, z dwuetanolaminą lub aminą o wzorze 4 z etylenochloro-

hydryną albo tlenkiem etylenu i następującą po tym przemianę grup wodorotlenowych w atomy chlorowca, na przykład za pomocą chlorku tionylu i poddawać je reakcji z aminami o wzorze 7 w podobnych warunkach.

Jako związki o wzorze 6 bierze się pod uwagę na przykład 3-[bis-(2-chloroetylo)-aminometylo]-pirazol, 3-[2-(bis-(2-chloroetylo)-amino)-etylo]-pirazol, 3-[3-(bis-(2-chloroetylo)-amino)-propilo]-pirazol i 3-[4-(bis-(2-chloroetylo)-amino)-butylo]-pirazol oraz ich pochodne 5-metylowe, 5-etylowe, 5-n-propylowe, 5-izopropylowe i 5-n-butyloze, odpowiednie związki bis-(2-bromoetylowe) i 3-(morfolinoalkilo)-pirazole, które łatwo można otrzymywać z 3-(chlorowcoalkilo)-pirazoli i morfoliny, zaś jako związki o wzorze 7 stosuje się na przykład anilinę i jej pochodne, podstawione w aromatycznym pierścieniu grupą metylową, etylową, metoksyłową, trójfluorometyłową, fluorem, chlorem, bromem i/lub jodem.

Związki o wzorze 1 można też otrzymywać w ten sposób, że N'-podstawione 3-(2-aminoetyloaminoalkilo)-pirazole o wzorze 8 poddaje się reakcji z dwuhalogenkami etylenu o wzorze 9, korzystnie z chlorkiem albo bromkiem etylenu lub związkami analogicznymi, celowo w obecności czynników wiążących kwas. Związki o wzorze 8 otrzymuje się w wyniku reakcji aldehydu o wzorze 11 z podstawioną pochodną etylenodwuaminy o wzorze Ar-NHCH₂CH₂NH₂ i po katalitycznym uwodornieniu powstałej zasady Schiffa.

Ze związków o wzorze 8 należy wymienić na przykład 3-(2-anilinoetyloaminometylo)-pirazol, 3-[2-(2-anilinoetyloamino)-etylo]-pirazol, 3-[3-(2-anilinoetyloamino)-propilo]-pirazol, 3-[4-(2-anilinoetyloamino)-butylo]-pirazol i ich pochodne podstawione w pierścieniu aromatycznym jak wyżej podano, jak również pochodne 5-metylowe, 5-etylowe, 5-n-propylowe, 5-izopropylowe i 5-n-butyloze tych związków.

Reakcje związków o wzorze 4 ze związkami o wzorze 5, względnie związków o wzorze 6 ze związkami 7 przebiegają z reguły w warunkach opisanych wyżej w odniesieniu do reakcji związków o wzorze 2 i 3. Przy reakcji związków o wzorze 8 i 9 stosuje się na ogół nieco ostrzejsze warunki, na przykład ogrzewa się, ewentualnie w obecności wyżej wrzącego, obojętnego rozpuszczalnika i mocnej zasady, jak wodorotlenek sodowy lub węglan sodowy i miesza w ciągu 6—8 godzin w temperaturze 120—160°C.

Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się N'-podstawioną morfolinę, to korzystnie jest ogrzewać jej chlorowodorek wraz z 3-(aminoalkilo)-pirazolem w temperaturze 230—240°C, przy równoczesnym oddestylowywaniu wody powstającej w czasie reakcji.

Według wynalazku można również poddawać reakcji związek 1,3-dwukarbonylowy o wzorze 10 z hydrazyną. Proces ten przebiega według metod znanych w odniesieniu do wytwarzania pirazoli ze związków p-karbonylowych i hydrazyn. Z reguły wytwarza się hydrazyny w warunkach reakcji w ten sposób, że wodny lub alkoholowy roztwór siarczynu lub chlorowodoru traktuje się

równoważną ilością wodorotlenku sodowego lub potasowego. Do tego roztworu wkrapla się związek o wzorze 10 ewentualnie w obojętnym, organicznym rozpuszczalniku, jak metanol, etanol, czterowodorofuran lub dioksan i/lub stosuje chłodzenie, po czym kończy się przez pozostawienie w spokoju lub mieszając i/lub ogrzewając.

Reakcja przebiega z reguły w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika i dobiega końca po upływie kilku minut do 10 godzin.

Związki wyjściowe o wzorze 10 można otrzymać na przykład przez reakcję związków 1,3-dwukarbonylowych chlorowcowanych w położeniach końcowych, jak 1-bromo- lub 1-chloropentanodion-(2,4), z arylopiperazynami o wzorze 3. Jako związki wyjściowe o wzorze 10 bierze się pod uwagę przede wszystkim 1-(N'-fenylopiperazyno)-pentanodion-(2,4), -heksanodion-(2,4), -heptanodion-(2,4), -oktanodion-(2,4), -heksanodion-(3,5), -heptanodion-(3,5), -oktanodion-(3,5), nonanodion-(3,5), -heptanodion-(4,6), -oktanodion-(4,6), oktanodion-(5,7), i ich pochodne, podstawione jak wyżej podano w pierścieniu aromatycznym.

Według wynalazku możliwe jest również wytwarzanie związków o wzorze 1 w ten sposób, że stosuje się produkt wstępny o takim samym szkieletcie zasadniczym, ale zawierający dodatkowo jeszcze jedną lub kilka grup dających się wymienić na wodór i/lub podwójnych wiązań C=C i ten produkt wstępny traktuje się środkami oddającymi wodór.

Na przykład można atomy chloru lub bromu w rdzeniu aromatycznym, w rdzeniu pirazolowym lub w łańcuchu alkilencowym zastępować wodorem przez katalityczne uwodornianie lub traktowanie chemicznymi środkami redukującymi. Tak na przykład można 5-chlorowcopirazole przeprowadzać w pochodne pirazolu nie zawierające chlorowca traktując cynkiem i kwasem solnym lub fosforem i jodowodorem. W ten sposób na przykład 5-bromo-3-(N'-fenylopiperazynometylo)-pirazol, otrzymywany przez reakcję estru etylowego kwasu γ -N'-fenylopiperazyno/-octowego z hydrazyną i reakcję otrzymanego 3-(N'-fenylopiperazynometylo)-pirazolonu-(5)- z tlenobromkiem fosforu można zredukować na 3-(N'-fenylopiperazynometylo)-pirazol.

Produkty wyjściowe, stosowane zgodnie z wynalazkiem, można wytwarzać na przykład poddając 1-benzyl-3-formylopirazole reakcji z kwasem malonowym w środowisku pirydyny lub piperydyny i otrzymane kwasy pirazoli-3-akrylowe ewentualnie hydrolizować, otrzymując kwasy β -(pirazoli-3)-propionowe. Chlorki tych kwasów można za pomocą reakcji z 1-podstawionymi piperazynami o wzorze 3 przeprowadzać w odpowiednie amidy kwasowe i te, po odszczepieniu grupy benzylowej w sposób niżej podany, za pomocą na przykład LiAlH_4 przeprowadzać w związki o wzorze 1, przy czym w przypadku pochodnej kwasu akrylowego konieczne jest dodatkowe, katalityczne uwodornienie.

Przy wytwarzaniu związków o wzorze 1 zgodnie z wynalazkiem korzystnie jest niekiedy stosować

produkty pośrednie, które w położeniu 1 pierścienia pirazolowego mają wspomniane wyżej grupy ochronne, dające się usuwać drogą redukcji. Poza tym, na przykład przez reakcję 1-benzyl-3-(3-aminopropyl)-pirazolu z N,N-bis-(2-chloroetylo)-aniliną, otrzymuje się 1-benzyl-3-[3-(N'-fenylopiperazyno)-propyl]-pirazol, który pod działaniem wodoru w obecności katalizatora daje 3-[3-(N'-fenylopiperazyno)-propyl]-pirazol. Odszczepienie grupy benzylowej można też przeprowadzić jeżeli związek benzylowy rozpuści się lub sporządzi jego zawiesinę w ciekłym amoniaku i potraktuje niewielkim nadmiarem sodu.

Do katalitycznego uwodorniania i/lub hydrogenolizy nadają się jako katalizatory na przykład metale szlachetne, nikiel i kobalt oraz tlenek miedziowochromowy. Katalizatory z metali szlachetnych mogą być stosowane na nośnikach, na przykład pallad na węglu, węglanie wapniowym lub węglanie strontowym, lub jako katalizatory tlenkowe, na przykład tlenek platyny, albo też jako rozdzielone katalizatory metaliczne. Katalizatory niklowe i kobaltowe korzystnie stosuje się w postaci metali Raneya, zaś nikiel także na krzemionce lub pumeksie.

Uwodornianie można prowadzić w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym lub też w temperaturze podwyższonej i/lub przy podwyższonym ciśnieniu. Korzystnie jest stosować ciśnienie 1—100 atm. i temperaturę w granicach —80 do 150°C. Celowo stosuje się rozpuszczalnik, na przykład wodę, metanol, etanol, izopropanol, III-rzęd. -butanol, octan etylu, czterowodorofuran lub kwas octowy. Uwodornianiu można poddawać wolne zasady lub odpowiednie sole, na przykład chlorowodorki.

Warunki procesu uwodorniania należy dobierać tak, aby nie zostały naruszone pozostałe, znajdujące się w cząsteczce i dające się redukować grupy lub układy, na przykład pierścień pirazolowy i pierścień aromatyczny. Przy uwodornianiu podwójnych wiązań C=C i przy hydrogenolizie grup benzylowych pracuje się przeto korzystnie pod ciśnieniem normalnym tak, że po przyjęciu obliczonej z góry ilości wodoru przerywa się proces.

Redukcję środkami chemicznymi, jak wyżej wspomniane, prowadzi się metodami opisanymi w literaturze. Tak na przykład można stosować wodorek litowoglinowy w eterze, czterowodorofuranie lub eterze dwu-n-butyłowym, korzystnie w temperaturze wrzenia. Zaleca się przy tym niekiedy trudno rozpuszczalne materiały wyjściowe ekstrahować w sposób ciągły wrzącym rozpuszczalnikiem metodą Soxletha.

Atomy bromu w pierścieniu pirazolowym zastępuje się korzystnie wodorem w ten sposób, że pirazol rozpuszcza się w stężonym kwasie solnym, dodaje duży nadmiar cynku i ogrzewa parę godzin w temperaturze 100°C.

Atomy chloru można odszczepiać redukcyjnie na przykład mieszając związek pirazolowy z taką samą ilością fosforu, dodając w przybliżeniu 4 części objętościowe 20% jodowodoru i ogrzewając w ciągu około 10 godzin w rurze w temperaturze 170—180°C. Przy wszystkich tych metodach trze-

ba oczywiście uważać, aby równocześnie nie uległy niepożądaną reakcji inne grupy, ewentualnie znajdujące się w cząsteczce, na przykład grupy aldehydowe mogą ulec rozszczepieniu przy użyciu jodowodoru.

Związki o wzorze 1, otrzymywane sposobami według wynalazku, wyosabia się w zwykły sposób, na przykład przez ekstrahowanie z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczanie przez destylację lub krystalizację zasad albo ich soli, zwłaszcza chlorowodorów. Mogą też być do tego celu stosowane metody chromatograficzne.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w znany sposób w sole addycyjne z kwasami. W grę wchodzi przy tym kwasy, które tworzą sole nieszkodliwe fizjologicznie. Mogą to być kwasy organiczne i nieorganiczne, jak na przykład alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, szczawiowy, malonowy, mlekowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, winowy, jabłkowy, kwasy aminokarbonowe, kwas sulfaminowy, benzoesowy, salicylowy, fenylopropionowy, cytrynowy, glukonowy, askorbinowy, nikotynowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, β -hydroksyetanodwusulfonowy, p-toluenosulfonowy, naftalenomono-i-dwusulfonowy, siarkowy, azotowy, kwasy chlorowcowodorowe, jak kwas chlorowodorowy, lub bromowodorowy lub kwasy fosforowe, jak kwas ortofosforowy.

W razie potrzeby można otrzymywać wolne zasady o wzorze 1 przez traktowanie ich soli mocnymi zasadami, jak wodorotlenek sodowy albo potasowy lub węglan sodowy, albo potasowy.

Według wynalazku korzystnie jest wytwarzać związki o niżej podanych wzorach i ich sole addycyjne z kwasami, a mianowicie związki o wzorze 12, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, Ar oznacza rodnik fenyłowy podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi i/lub alkoksyłowymi o 1—4 atomach węgla, grupami trójfluorometylowymi i/lub atomami chlorowca, a n oznacza liczbę 1—4, związki o wzorze 13, w którym Ar i n mają znaczenie podane w odniesieniu do wzoru 12, związki o wzorze 14, w którym Ar^1 oznacza rodnik fenyłowy o-, m- lub p-tolilowy, o-, m- lub p-etylofenylowy, o-, m- lub p-metoksyfenylowy, o-, m- lub p-trójfluorometylowy, o-, m- lub p-fluorofenylowy, o-, m- lub p-chlorofenylowy, o-, m- lub bromofenylowy, o-, m- lub p-jodofenylowy, R^1 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a n oznacza liczbę 1—4, jak również związki o wzorze 15, w którym Ar^2 oznacza rodnik fenyłowy, o-, m- lub p-tolilowy, o-, m- lub chlorofenylowy, a n oznacza liczbę 1—4.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być wraz ze znanymi nośnikami leków stosowane w medycynie i weterynarii. Jako nośniki bierze się pod uwagę takie substancje organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do podawania pozajelitowego i doustnego i które nie

wchodzą w reakcje ze wspomnianymi, nowymi związkami.

Nośnikami takimi są na przykład: woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesteryna i t.p. Do pozajelitowego podawania nadają się zwłaszcza roztwory, korzystnie roztwory olejowe lub wodne oraz zawiesiny, emulsje lub przeszczepy. Do podawania doustnego nadają się zwłaszcza tabletki lub drażetki, które ewentualnie mogą być sterylizowane lub mogą zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące lub zwilżające, albo sole zmieniające ciśnienie osmotyczne, względnie substancje buforowe. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku korzystnie jest stosować w dawkach zawierających 2—100 mg na jednostkę podawania.

Przykład I. 7,2 g 3-(2-chloroetylo)-5-metylopirazolu i 19,6 g N-(m-chlorofenilo)-piperazyny miesza się i ogrzewa w ciągu 2 godzin do temperatury 120—130°C. Po ostudzeniu mieszaninę rozrabia się z ciekłym amoniakiem i ekstrahuje benzenem.

Pozostałość po ekstrakcji uwalnia się przez destylację od nadmiaru N-(m-chlorofenilo)-piperazyny i przesącza przez żel krzemionkowy, stosując do eluowania mieszaninę acetonu, benzenu, chloroformu i metanolu w stosunku 4:4:2:1. Tak otrzymaną surową zasadę przeprowadza się następnie w chlorowodorek. Otrzymuje się 8 g dwuchlorowodoru 3-[2-(N'-m-chlorofenylpiperazynoetylo)-5-metylopirazolu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 238—240°C. Trójsiarczan tej zasady topnieje w temperaturze 198—200°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się 3-[2-(N'-fenylpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego uwodniony dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 174—176°C, 3-[2-(N'-o-chlorofenylpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 216—218°C, 3-[2-(N'-p-chlorofenylpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego trójchlorowodorek topnieje w temperaturze 218—220°C, 3-[2-(N'-m-trójfluorometylofenylpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego trójchlorowodorek topnieje w temperaturze 231—233°C, 3-[2-(N'-m-tolilpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego dwuwodnian trójchlorowodoru topnieje w temperaturze 234—236°C, 3-[2-(N'-p-tolilpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego dwuwodnian trójchlorowodoru topnieje w temperaturze 226—228°C, 3-[2-N'-m-III.-rzed. -butylofenylpiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego trójchlorowodorek topnieje w temperaturze 231—233°C, 3-[2-N'-p-metoksyfenilo)-piperazyno-etylo]-5-metylopirazol, którego wodnian chlorowodoru topnieje w temperaturze 250—252°C, zaś z 3-(3-chloropropilo)-5-metylopirazolu otrzymuje się 3-[3-(N'-m-chlorofenylpiperazyno)-propilo]-5-metylopirazol, którego wodnian chlorowodoru topnieje w temperaturze 158—160°C oraz 3-[3-(N'-o-chlorofenylpiperazyno)-propilo]-5-metylopirazol, którego wodnian dwuchlorowodoru ma temperaturę topnienia 152—154°C.

Przykład II. 14,4 g 3-(2-chloroetylo)-5-metylopirazolu i 16,2 g N-fenylopiiperazyny miesza się w 200 ml butanolu w obecności 15,2 g bezwodnego węglanu potasowego w ciągu 20 godzin w temperaturze 100—110°C. Po ochłodzeniu odsącza się od wydzielonych soli i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się w małej ilości butanolu eterowym roztworem kwasu solnego i po krótkim ogrzewaniu odsącza od wydzielonych żywic i pozostawia do ochłodzenia. Otrzymuje się 10 g wodzianu dwuchlorowodoru 3-[2-(N'-fenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopirazolu. Produkt ten, przekrystalizowany z etanolu topnieje w temperaturze 174—176°C.

Przykład III. 7,2 g 3-(2-chloroetylo)-5-metylopirazolu i 16,2 g N-fenylopiiperazyny w 75 ml toluenu utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 12 godzin. Po ostudzeniu odsącza się wykrystalizowany chlorowodorek N-fenylopiiperazyny, przesącz odparowuje i pozostałość oczyszcza przez przeprowadzenie przez chlorowodorek. Otrzymuje się 9 g wodzianu dwuchlorowodoru 3-[2-(N'-fenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopirazolu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 174—176°C.

Przykład IV. 25,3 g m-chlorofenylo-bis-(2-chloroetylo)-aminy i 42 g 3-(2-aminoetylo)-5-metylopirazolu, otrzymanego przez reakcję 3-(2-chloroetylo)-5-metylopirazolu z solą potasową imidu kwasu ftalowego i hydrolizę, utrzymuje się w ciągu 24 godzin we wrzeniu w mieszaninie 800 ml acetonu i 800 ml wody. Aceton odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, wodną mieszaninę alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje benzenem. Pozostałość fazy benzenowej traktuje się kwasem solnym w eterze, uzyskując dwuchlorowodorek 3-[2-(N'-m-chlorofenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopiiperazolu o temperaturze topnienia 238—240°C.

Przykład V. 10 g 2-(5-metylopirazolilo-3)-etylo-bis-(2-chloroetylo)-aminy i 10,6 g aniliny utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 24 godzin w mieszaninie 300 ml acetonu i 300 ml wody. Mieszaninę zagęszcza się, alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje benzenem. Z wyciągu benzenowego po wysuszeniu i usunięciu rozpuszczalnika, otrzymuje się 3-[2-(N'-fenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopirazol, którego wodzian dwuchlorowodoru topi się w temperaturze 174—176°C.

Przykład VI. 20,9 g 3-(3-morfolinopropylo)-5-metylopirazolu i 13,7 g m-chloroaniliny rozpuszcza się w 20 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość ogrzewa w ciągu 4 godzin do temperatury 230—240°C, oddestylowując powstającą wodę. Po ostudzeniu traktuje się wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje benzenem. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się 3-[3-(N'-m-chlorofenylopiiperazyno)-propylo]-5-metylopirazol, którego wodzian chlorowodoru topi się w temperaturze 158—160°C.

Przykład VII. 2,2 g 3-(2-anilinoetyloaminoetylo)-pirazolu, otrzymywanego przez reakcję 1-benzylo-3-formylopirazolu z N-feniloetylenodwumainą, uwodornienie powstałej zasady Schiffa na tlenku platyny w etanolu do 1-benzylo-3-(2-anilinoetyloaminometylo)-pirazolu i redukcyjne odłączenie grupy benzylovej sodem w ciekłym amoniaku, miesza się w ciągu 10 godzin w 500 ml wrzącego ksylenu w obecności 2,1 g bromku etylenu i 25 g bezwodnego, sproszkowanego węglanu sodowego. Po chromatograficznej obróbce produktu reakcji otrzymuje się 3-(N'-fenylopiiperazyno)-pirazol.

Przykład VIII. Roztwór 6 g 1-N'-fenylopiiperazyno)-pentadionu-(2,4), otrzymanego przez reakcję 1-fenylopiiperazyny z 1-chloropentadionem-(2,4), w 40 ml etanolu, wkrapla się mieszając do roztworu 10 g wodzianu hydrazyny w 60 ml etanolu.

Następnie ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, odparowuje, dodaje wodorotlenku sodowego i benzenu, oddziela i po odparowaniu benzenu otrzymuje się 3-(N'-fenylopiiperazynometylo)-5-metylopirazol o temperaturze topnienia 146—147°C. Wodzian chlorowodoru tego związku topi się w temperaturze 200°C.

Przykład IX. 3 g 3-[2-(N'-p-chlorofenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopirazolu z dodatkiem 0,5 g 5% katalizatora palladowego uwodornia się w 40 ml metanolu pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 55°C aż do ustania reakcji. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ostudzenia, odsącza katalizator, stęża roztwór i pozostałość traktuje eterowym roztworem kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 2,9 g wodzianu dwuchlorowodoru 3-[2-(N'-fenylopiiperazyno)-etylo]-5-metylopirazolu o temperaturze topnienia 174—176°C.

Przykład X. Do drobnej zawiesiny 7,1 g 1-benzylo-3-(N'-fenylopiiperazynometylo)-pirazolu w 65 ml ciekłego amoniaku dodaje się 1 g sodu w małych kawałkach, a następnie dodaje się 3 g chlorku amonowego i odparowuje amoniak. Pozostałość traktuje się małą ilością wody i ekstrahuje chloroformem, a następnie pozostałość po usunięciu chloroformu przekrystalizowuje z eteru. Otrzymuje się 3-(N'-fenylopiiperazynometylo)-pirazol.

Użyty tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że 18,8 g 1-benzylo-3-hydroksymetylopirazolu rozpuszcza się w 50 ml chloroformu i traktuje porcjami 15 ml chlorku tionylu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 10 minut i następnie odparowuje. Pozostałość traktuje się 37 g N-fenylopiiperazyny i ogrzewa w ciągu 1 godziny do temperatury 120—130°C. Po ostudzeniu mieszaninę rozrabia się z wodnym amoniakiem i ekstrahuje benzenem. Pozostałość po ekstrakcji uwalnia się od nadmiaru N-fenylopiiperazyny i otrzymaną zasadę oczyszcza przeprowadzając ją przez chlorowodorek. Otrzymuje się 1-benzylo-3-(N'-fenylopiiperazynometylo)-pirazol.

Inny sposób otrzymywania tego związku polega na tym, że 22 g surowego chlorku kwasu 1-benzylpirazolilo-3-karbonowego w 100 ml bezwodnego eteru wkrapla się mieszając i chłodząc do roztworu 16,2 g N-fenylpiperazyny i 11 g trójetyloaminy w 500 ml bezwodnego eteru. Po zakończonej reakcji mieszaninę wstrząsa się z wodą, dodaje benzenu i oddziela fazę organiczną, którą następnie suszy się i odparowuje. Amid kwasowy suszy się, rozpuszcza w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i roztwór wkrapla się, mieszając i przepuszczając czysty azot, do zawiesiny 5 g wodoru litowoglinowego w 250 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 20 godzin, po czym poddaje znanemu oczyszczaniu metodą chromatograficzną, otrzymując 1-benzyl-3-(N'-fenylpiperazynometylo)-pirazol.

Przykład XI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VIII 1-benzyl-3-[4-(N'-fenylpiperazyno)-butylo]-5-metylopirazol rozszczepia się za pomocą sodu w ciekłym amoniaku na 3-[4-(N'-fenylpiperazyno)-butylo]-5-metylopirazol.

Użyty tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że z 11,9 g N-fenyl-N'-(3-chlorofenyl)-piperazyny i 1,3 g magnezu w 100 ml bezwodnego eteru wytwarza się związek Grignard'a. Do tego związku wkrapla się roztwór 0,3 g 1-benzyl-3-formylo-5-metylopirazolu w 100 ml bezwodnego eteru. Po jednogodzinnym mieszaniu dodaje się lodu i rozcieńczonego kwasu solnego, alkalinizuje wodnym roztworem amoniaku, oddziela roztwór eterowy, suszy go i odparowuje. Surową pozostałość, składającą się z (1-benzyl-5-metylopirazolilo-3)-[3-(N'-fenylpiperazyno)-propylo]-karbinolu obok małej ilości 1-(1-benzyl-5-metylopirazolilo-3)-4-(N'-fenylpiperazyno)-butenu, uwodornia się w obecności 5% palladu na węglu pod zwykłym ciśnieniem. Postępując dalej w zwykły sposób, otrzymuje się 1-benzyl-3-[4-(N'-fenylpiperazyno)-butylo]-5-metylopirazol.

Przykład XII. 7,2 g N'-(o-chlorofenyl)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego w 75 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się do zawiesiny 4,5 g wodorotlenku litowoglinowego w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 20 godzin i następnie, po dodaniu 70 ml octanu etylu, 4,5 ml wody, 45 ml 15% wodorotlenku sodowego i ponownie 13,5 ml wody, odsąca się nieorganiczny osad i przemywa eterem. Przesącz odparowuje się, uzyskując oleisty 3-(N'-o-chlorofenylpiperazynometylo)-5-metylopirazol. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 225—227°C.

Użyty tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że 4,2 g bezwodnika kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego, wytworzonego z kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego przez traktowanie chlorkiem tionylu, wraz z 8 g N-(o-chlorofenyl)-piperazyny ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 90—100°C, przy czym stop krzepnie podczas ogrzewania. Następnie stop traktuje się etanolem, ogrzewa do wrzenia i po ostudzeniu odsąca, przemywając zimnym etanolem. Otrzymuje

się N'-(o-chlorofenyl)-piperazyd kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 194—197°C.

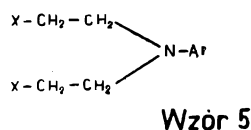
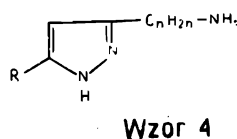
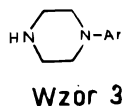
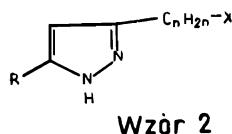
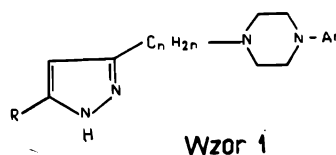
W analogiczny sposób z N'-(m-chlorofenyl)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 145—147°C otrzymuje się 3-(N'-m-chlorofenylpiperazynometylo)-5-metylopirazol, którego etanolosolwat trójchlorowodoru topnieje w temperaturze 190—194°C z objawami rozkładu, z N'-(p-chlorofenyl)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 152—154°C otrzymuje się 3-(N'-p-chlorofenylpiperazynometylo)-5-metylopirazol o temperaturze topnienia 138—140°C, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 193—195°C, z N'-(p-tolilo)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 175—176°C otrzymuje się 3-(N'-p-tolilopiperazynometylo)-5-metylopirazol o temperaturze topnienia 140—142°C, którego trójchlorowodorek topnieje w temperaturze 195—197°C, z N'-(p-metoksyfenyl)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego otrzymuje się 3-(N'-(p-metoksyfenyl)-piperazynometylo)-5-metylopirazol o temperaturze topnienia 156—157°C, którego trójchlorowodorek topi się w temperaturze 218—219°C, z N'-(m-trójfluorometylofenyl)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 198—200°C otrzymuje się 3-(N'-(m-trójfluorometylofenyl)-piperazynometylo)-5-metylopirazol, którego wódzian trójchlorowodoru topnieje w temperaturze 159—162°C, a z N'-(m-tolilo)-piperazydu kwasu 5-metylopirazolo-3-karbonowego o temperaturze topnienia 130—132°C otrzymuje się 3-(N'-m-tolilo)-piperazynometylo)-5-metylopirazol, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 214—217°C.

Przykład XIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z odpowiednich 3-(ω-chloroalkilo)-pirazoli i N-arylopiperazyn otrzymuje się 3-[2-N'-fenylpiperazyno)-etylo]-pirazol, 3-[3-(N'-fenylpiperazyno)-propylo]-pirazol oraz 3-[4-(N'-fenylpiperazyno)-butylo]-pirazol, jak również następujące 5-metylopirazole: 3-[2-(N'-o-tolilopiperazyno)-etylo]-, 3-[2-N'-o-III-rzęd.-butylofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-p-III-rzęd.-butylofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-o-metoksyfenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-m-metoksyfenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-o-trójfluorometylopirazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-p-trójfluorometylopirazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-o-fluorofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-m-fluorofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[3-(N'-fenylpiperazyno)-propylo]-, 3-[3-N'-[2-(N'-o-bromofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-m-bromofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-p-bromofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-o-jodofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-m-jodofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-p-jodofenylpiperazyno)-etylo]-, 3-[3-(N'-fenylpiperazyno)-propylo]-, 3-[3-N'-p-chlorofenylpiperazyno)-propylo]-, 3-[4-N'-fenylpiperazyno)-butylo]-, 3-[4-(N'-o-chlorofenylpiperazyno)-butylo]-, 3-[4-(N'-m-chlorofenylpiperazyno)-butylo]-, oraz 3-[4-(N'-p-chlorofenylpiperazyno)-butylo]-5-metylopirazol, jak również następujące 5-etylopirazole: 3-(N'-fenylpiperazyno)-mety-

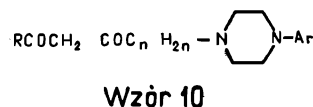
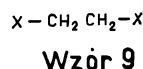
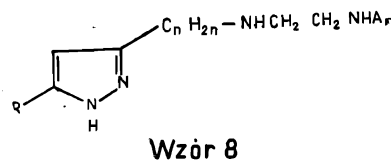
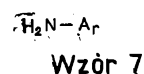
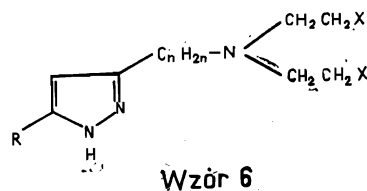
lo)-, 3-(N'-o-chlorofenylo-piperazynometylo)-, 3-N'-m-chlorofenylo-piperazynometylo)-, 3-(N'-p-chlorofenylo-piperazynometylo)-, 3-[2-(N'-fenylo-piperazyno)-etylo]-, 3-[2-(N'-o-chlorofenylo-piperazyno)-etylo]-, 3-[3-(N'-fenylo-piperazyno)-propylo]-, 3-[3-(N'-o-chlorofenylo-piperazyno)-propylo]-, 3-[3-(N'-m-chlorofenylo-piperazyno)-propylo]-, 3-[3-(N'-p-chlorofenylo-piperazyno)-propylo]-, 3-[4-(N'-fenylo-piperazyno)-butylo]-, 3-[4-(N'-o-chlorofenylo-piperazyno)-butylo]-, 3-[4-(N'-m-chlorofenylo-piperazyno)-butylo]-, oraz 3-[4-(N'-p-chlorofenylo-piperazyno)-butylo]-5-etylo-pirazol.

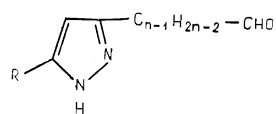
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 3-(piperazynoalkilo)-pirazoli o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę alkilową o 1—4 atomach węgla, Ar oznacza resztę fenylową, ewentualnie podstawioną jedno- lub kilkakrotnie grupą alkilową i/lub grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą trójfluorometylową i/lub chlorowcem, a n oznacza liczbę całkowitą 1—4, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę wodorotlenową, ewentualnie zestryfikowaną i zdolną do reakcji, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie

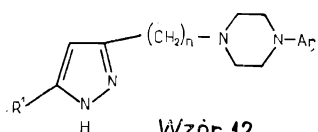


lub związek o wzorze 4, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym Ar i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy oznaczone symbolami X mogą także oznaczać razem jeden atom tlenu albo związek o wzorze 6, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a X ma znaczenie podane dla wzoru 5, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie lub związek o wzorze 8, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 9, w którym X ma znaczenie podane dla wzoru 5 albo związek o wzorze 10, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydrazyną, albo też związek o wzorze 1, w którym R, Ar i n mają wyżej podane znaczenie i który zawiera dodatkowo jedną lub kilka grup dających się zastępować wodorem i/lub wielokrotnych wiązań C—C, poddaje się działaniu wodoru lub znanych środków redukujących, po czym otrzymany związek o wzorze 1 traktuje się ewentualnie kwasem, przeprowadzając go w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem lub też z otrzymanej soli addycyjnej z kwasem uwalnia się zasadę o wzorze 1.

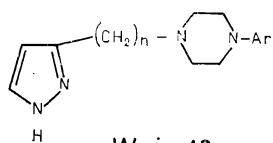




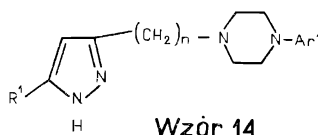
Wzór 11



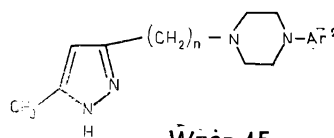
Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15