

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	453907	10	A1
		12	FECHA DE PRESENTACION	3 FEB 1975		

PATENTE DE INVENCION

50	PRORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	P 25 54 703.9		5.12.75		República Federal Alemana.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

60	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRAZOLONA.

71	SOLICITANTE (S)
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Eike Müller, Karl-August Meng, Friedel Seuter, Harald Horstmann.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

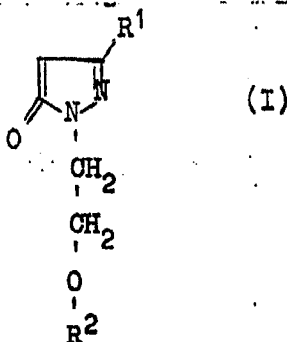
POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolona, a procedimientos para su obtención así como a su empleo como medicamentos.

5 Ya es sabido que algunos derivados del pirazol se pueden emplear como antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos (véase G. Ehrhart y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1972)).

10 Las 2-(β -naftiloxi)-etilpirazolonas sustituidas son, sin embargo, nuevas y no han sido descritas como sustancias activas terapéuticas.

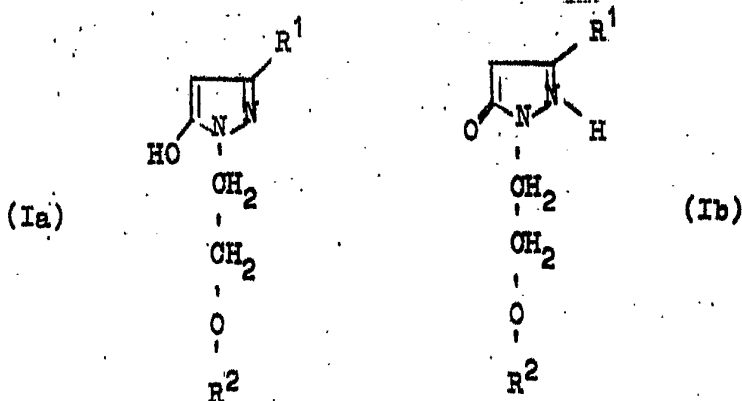
Se ha descubierto que las pirazolonas de fórmula general I



15 donde R¹ significa hidrógeno, trifluórmétilo o un resto alquilo, arilo, aralquilo, o heteroarilo, donde los restos anteriormente mencionados pueden estar en caso dado sustituido y R², en el caso de que R¹ signifique hidrógeno, trifluórmétilo, alquilo con más de 4 átomos de carbono, heteroarilo o arilo sustituido o aralquilo, significa un resto naftilo insustituido y, por lo
20 demás, R² significa un resto naftilo sustituido, que puede llevar 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo halógeno, trifluórmétilo, alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquilamino, ciano, trifluórmétoxi, nitro, hidroxilo, SO_n-alquilo (n = 0 a 2) o SO_n-tri-
fluórmétilo (n = 0 a 2), donde, en caso dado, dos sustituyentes

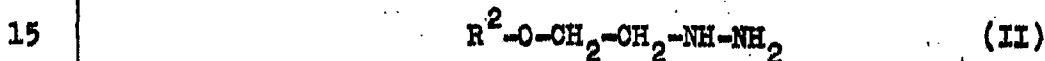
5 en el resto arilo juntos significan un anillo isocíclico o heterocíclico, de 5 a 7 miembros, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, que puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre, o un resto bifenilo, tienen valiosas propiedades terapéuticas.

10 Además de en la forma que está representada por la fórmula I, se pueden presentar los compuestos de la presente invención también en una de las siguientes formas tautómeras o como mezclas de tales mezclas tautómeras, significando R^1 y R^2 los restos arriba indicados.

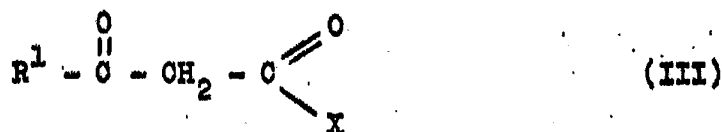


Además se ha descubierto que se obtienen pirazolonas de fórmula I si

A) hidrazinas de fórmula II



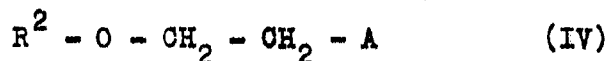
donde R^2 tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con derivados del ácido β -ceto de fórmula III



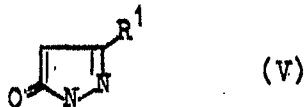
donde R^1 tiene el significado arriba indicado, y X significa un

5 resto saliente, tal como el resto hidroxil, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, en caso dado en presencia de disolventes inertes y catalizadores básicos o ácidos, tales como hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, o tales como hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 10 y 200°C, o

B) derivados de naftoxietilo de fórmula IV.

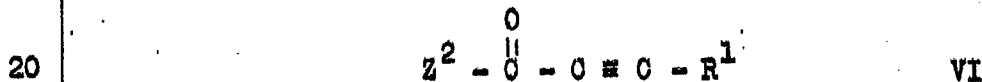


10 donde R² tiene el significado de arriba y A significa un resto saliente, tal como halógeno o el resto dialquilonium, dialquilsulfonium o trialkuilemonium o el resto arilo o ácido trifluórmetil-sulfónico, con derivados de pirazolona-(5) de fórmula V

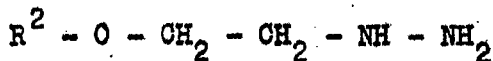


15 donde R¹ tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes inertes y bases inorgánicas u orgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, alcoholatos, hidruros o amidas alcalinos, a temperaturas entre 10 y 200°C, o

C) derivados de ácido acetilencarboxílico de fórmula VI



donde R¹ tiene el significado de arriba y Z² significa un resto hidroxil, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, se hace reaccionar con hidrazinas de fórmula II.

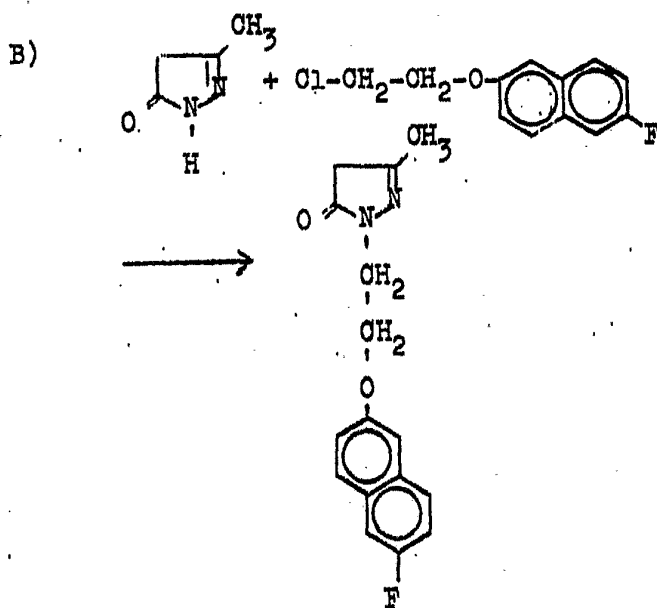
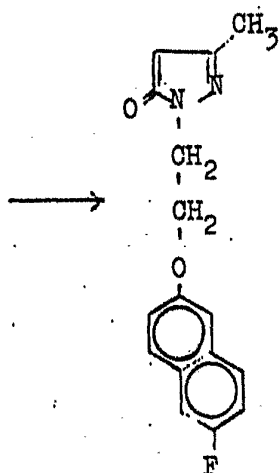
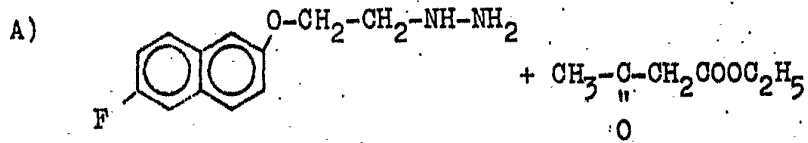


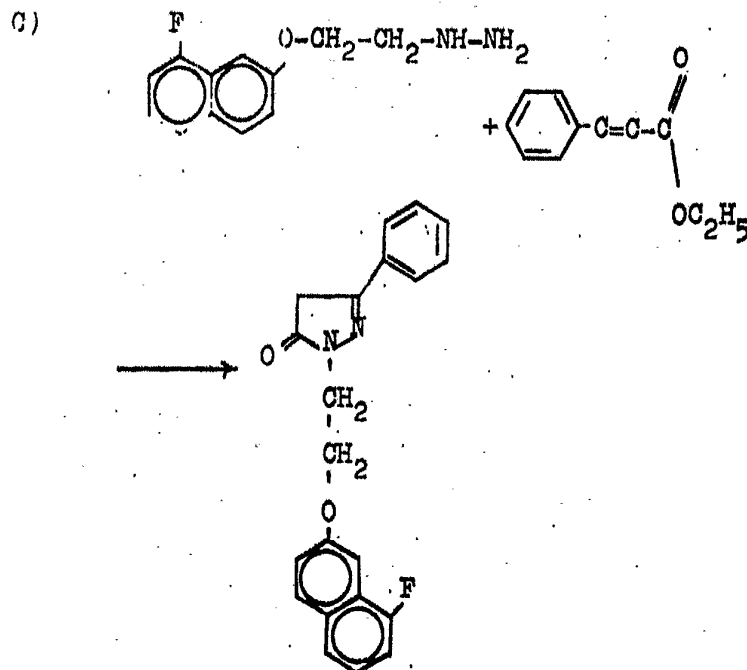
II

donde R^2 tiene el significado de arriba, en caso dado en presencia de un disolvente inerte y bases inorgánicas u orgánicas a temperaturas entre 50° y $200^\circ C$.

5 Sorprendentemente muestran las nuevas β -naftiloxi-
etilpirazolonas de la presente invención fuertes efectos anti-
trombóticos. En los derivados de pirazolona-(5) conocidos por
el actual estado de la técnica no se conocen hasta ahora efec-
tos antitrombóticos, por lo que los compuestos de la presente
10 invención con respecto a estos efectos farmacéuticos especiales
representan una nueva clase de sustancias y se han de conside-
rar como un enriquecimiento de la farmacia.

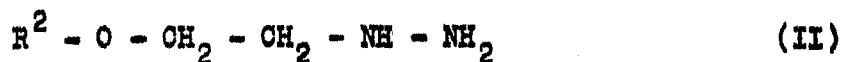
 Según la clase de los productos de partida empleados
se puede representar la síntesis de los compuestos de la pre-
15 sente invención mediante los siguientes esquemas de fórmulas,
donde se han seleccionado la 3-metil-1-(2-(6-flúor- β -naftil-
oxi)-etil)-pirazolona-(5) y 3-fenil-1-(2-(8-flúor- β -naftiloxi)-
etil)-pirazolona-(5) como ejemplos, y donde no se han represen-
tado las posibles etapas intermedias, en caso dado aislables,
20 del desarrollo de la reacción.



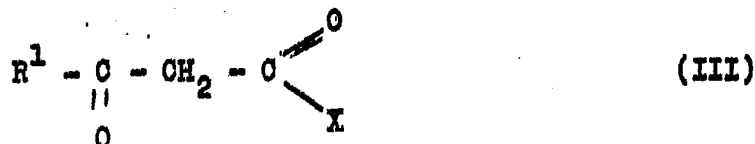


Variante de procedimiento A

5 Según el procedimiento A se hace reaccionar una hidrazina de fórmula II



con un derivado de ácido β -ceto de fórmula III



10 En la fórmula II significa R^2 preferentemente un resto naftilo insustituído o sustituido que puede estar sustituido por uno, dos ó tres sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquénilo, en cada caso con hasta 8 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 6

átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, trifluórmethyl, trifluórmethylmetoxi, metilmercapto, metilsulfonilo, trifluórmethylmercapto, trifluórmethylsulfonilo, nitro, ciano, dialquilamino, hidroxilo, carbonamido o sulfonamido, cuyos átomos de nitrógeno están en caso dado sustituidos por uno ó dos grupos alquilo de cadena recta o ramificada, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los grupos alquilo antes mencionados formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que en caso dado contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional, o en caso dado por un grupo SO_n -alquilo, donde n representa 0 ó 2, y el resto alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y donde en caso dado dos sustituyentes en el anillo naftilo juntos forman un anillo ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, isocíclico o heterocíclico, que puede contener un átomo de azufre o de oxígeno, o un resto bifenilo.

R^2 significa especialmente un resto naftilo insustituido o un resto naftilo, que está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo bromo, cloro, flúor, metilo, metoxi, etilo, metilmercapto, nitro, trifluórmethyl, o un resto bifenilo.

Los derivados de hidrazina empleados según la fórmula II como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según procedimientos conocidos por la literatura (véase Kost, A.N., Sagitullin, R.S. Uspekhi Khimii 1964, páginas 159 y s.; Houben-Weyl, tomo X, 2, páginas 40 y s.).

Como ejemplos sean mencionados:

2-(3-etil- β -naftiloxi)-etilhidrazina

- 2-(6-etil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-etil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-etil-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7-etil-3,4-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 5 2-(1-((etiltio)-metil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-aliloxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 10 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-bromo-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 15 2-(1-bromo-3-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo-4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-bromo-1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo-1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo-1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 20 2-(6-bromo-1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo-1-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo-6-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo-6-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo-4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 25 2-(3-terc. butiloxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-terc. butil-1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-cloro-4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-cloro-6-fluor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 30 2-(1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina

- 2-(3-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 5 2-(1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1,4-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7,8-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 10 2-(3,5-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6,7-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7,8-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1,6-dinitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4,8-dinitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 15 2-(6-fluor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-fluor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-fluor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-iodo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-isopropil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 20 2-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-(metilmercaptometil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-(metoximetil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 25 2-(4-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(5-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 30 2-(3-(metilsulfinil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina

- 2-(6-(trifluórometilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-(dimetilaminometil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
5 2-(4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(5-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(7-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(8-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-propil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
10 2-(3-trifluórometil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(4-trifluórometil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-trifluórometil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3,4,7-trimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3,5,8-trimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
15 2-(1,3,6-tribromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,4,6-tribromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,3,4-tricloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,3,6-tricloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina

En la fórmula III significa R¹ preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo trifluórometilo, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, que en caso dado está sustituido por halógeno, alcoxi con 1-2 átomos de carbono, metilmercapto o fenoxi, o por un resto carbaloxi-alquilo, o un resto pirídilo, o un resto fenilo insustituido o sustituido, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquenoilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenoilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, trifluórometilo, trifluórometoxi, nitro y fenilo, o un resto bencilo insustituido o sustituido, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o di-

ferentes del grupo alquilo o alquenilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, trifluórmtilo, trifluórmtoxi, nitro o fenilo.

Los derivados de ácido β -ceto empleados según la fórmula III como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según procedimientos conocidos por la literatura (véase Org. Synth. Coll. I, página 249).

Como ejemplos sean mencionados:

Acetoacetato de etilo

acetoacetato de metilo

acetoacetato de n-propilo

acetoacetato de isopropilo

acetoacetato de n-butilo

trifluóracetoacetato de etilo

propionilacetato de metilo

benzoilacetato de etilo

(4-clorobenzoil)-acetato de etilo

(3-metilbenzoil)-acetato de metilo

(4-metoxibenzoil)-acetato de etilo

(3-nitrobenzoil)-acetato de etilo

(fenilacetil)-acetato de etilo

((4-flúorfenil)-acetil)-acetato de metilo

((3-trifluórmtilfenil)-acetil)-acetato de etilo

(metilmercapto)-acetilacetato de etilo

(ciclohexil)-acetilacetato de etilo.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes y, siempre que sean miscibles con agua, en caso dado diluidos con agua. Entre éstos se encuentran

preferentemente los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbano, clorobenceno, los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol
5 bencílico, glicolmonometiléter, los éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, las amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, triamida del ácido hexametilfosfórico, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetilico, las sulfonas, tales como sulfolano y las bases,
10 tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina.

Como agentes de condensación básicos entran en consideración las bases inorgánicas y orgánicas.

Entre éstas se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos, tales como el hidróxido sódico, carbonato potásico y los alcoholatos, tales como el alcoholato sódico y alcoholato potásico.
15

Como catalizadores ácidos entran en consideración los ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico y los
20 ácidos sulfónicos, tales como el ácido toluenosulfónico y el ácido trifluormetilsulfónico.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre 10 y 200°C, preferentemente entre 20 y 100°C. Se trabaja a presión normal, pero
25 también se puede trabajar en recipientes cerrados a presión más alta.

En la realización del procedimiento de la presente invención según el esquema de reacción A se hacen reaccionar por 1 mol de la hidrazina y 1 mol del éster del ácido β -ceto. Aquí
30 se puede partir tanto de una sal de adición de ácido de la hi-

drazina como también de la hidrazina en forma libre.

Es conveniente la adición de un 1 a 10 % de un catalizador.

5 También se puede proceder agregando una cantidad correspondiente a la mezcla de reacción de una base para la neutralización de la sal de hidrazina seleccionada.

10 La reacción se puede realizar también preparándose primeramente un compuesto de anillo abierto y ciclizar éste entonces en una segunda etapa de reacción térmicamente o por la actuación de un agente de condensación básico o ácido a los compuestos de la presente invención.

Especialmente ventajosa es, sin embargo, la síntesis en una sola etapa.

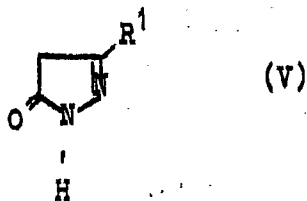
15 Los compuestos de la presente invención se obtienen trabajando de esta manera en forma cristalina y se pueden purificar por recristalización en un disolvente orgánico adecuado o bien disolviendo en lejía sódica diluida, filtración en presencia de carbón animal y precipitación de nuevo con ácidos diluidos.

20 Variante del procedimiento B

Según el procedimiento B se hace reaccionar un derivado naftoxistílico de fórmula IV



con un derivado de pirazolona-(5) de fórmula V



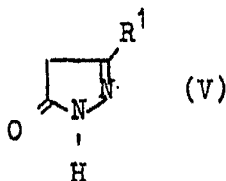
En la fórmula IV A significa preferentemente un resto saliente tal como halógeno o el resto dialquiloxonium, dialquilsulfonium o trialquilamonium o el resto fenilo o trifluórometilsulfónico, especialmente cloro o bromo, y R² tiene preferentemente el significado indicado bajo la variante del procedimiento A.

Los compuestos de fórmula IV empleados como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", tomo V, 3 (1962) y tomo V, 4 (1960)). Para los compuestos de halógeno empleados especialmente sean mencionados como ejemplo:

- cloruro 2-(β -naftiloxi)-etílico
- bromuro 2-(β -naftiloxi)-etílico
- 15 bromuro 2-(6-bromo- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6-n-butyl-1-cloro- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(5,8-dibromo- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etílico
- 20 cloruro 2-(1,6-dinitro- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(8-flúor- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(8-isopropil- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(1-isopropenil- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etílico
- 25 cloruro 2-(1-((metilmercapto)-metil)- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(1-(metoximetil)- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(3-metoxi-5-nitro- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(5-metilsulfonil- β -naftiloxi)-etílico
- 30 cloruro 2-(6-metil- β -naftiloxi)-etílico

- cloruro 2-(1-metiltio- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6-nitro- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(6-propil- β -naftiloxi)-etílico
- cloruro 2-(5-trifluórmetil- β -naftiloxi)-etílico
- 5 cloruro 2-(5-trifluórmetilsulfonil- β -naftiloxi)-etílico.

En la fórmula V



R¹ tiene el significado indicado bajo la variante del procedimiento A.

- 10 Los derivados de pirazolona-(5) empleados según la fórmula V como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, B. Graham et al, J. Amer. Chem. Soc. 71, 983 (1949); R. Jones et al. Tetrahedron 19, 1497 (1963)).

15 Como ejemplos sean mencionados:

- 3-(2-etoxietil)-pirazolona-5
- 3-(2-propiloxietil)-pirazolona-5
- 3-(2-n-butiloxietil)-pirazolona-5
- 3-(2-isopropiloxietil)-pirazolona-5
- 20 3-(4-clorofenil)-pirazolona-5
- 3-(3,4-dimetilfenil)-pirazolona-5
- 3-(4-nitrofenil)-pirazolona-5
- 3-(3-trifluórmetilfenil)-pirazolona-5
- 3-(ciclohexilmetil)-pirazolona-5
- 25 3-bencilpirazolona-5
- 3-(3,4-difluorbencil)-pirazolona-5

3-(4-nitrobencil)-pirazolona-5

3-(metoxicarbonilmetil)-pirazolona-5

5 Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, glicolmonometiléter, los éteres, tales como tetra-
10 hidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, las amidas, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilfósforotriamida, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico y las sulfonas, tal como sulfolano.

15 Como bases entran en consideración las bases inorgánicas y orgánicas. Entre éstas se encuentran preferentemente los hidróxidos y carbonatos alcalinos, tales como hidróxido y carbonato sódico, los alcoholatos, tales como el alcoholato sódico, los hidruros y amidas alcalinas, tales como hidruro sódico o amida sódica.

20 Las temperaturas de reacción se pueden variar en un amplio margen. Preferentemente se trabaja entre 20 y 120°C. Se trabaja bajo presión normal, pero también se puede trabajar en recipiente cerrado a presión más alta.

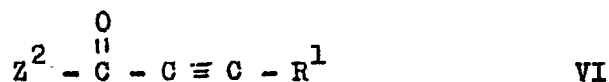
25 En la realización del procedimiento de la presente invención según el esquema de reacción B se prepara una sal en un disolvente adecuado, primeramente de 1 mol del derivado de pirazolona V con ayuda de una cantidad equimolar de una base. A la solución de esta sal se agrega 1 mol del compuesto de halógeno y toda la mezcla de reacción se agita preferentemente a temperatura más elevada.

30 El aislamiento de los compuestos de la presente invención se efectúa preferentemente separando el disolvente por des-

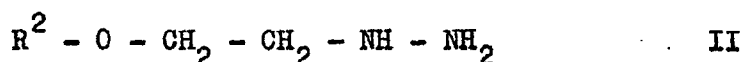
5 tilación en vacío, recogiendo el residuo en agua y ajustando débilmente ácida la mezcla acuosa. Los compuestos de la presente invención, que se obtienen trabajando de esta manera, se pueden purificar fácilmente por recristalización en un disolvente adecuado.

Variante de procedimiento C

Según el procedimiento C se hace reaccionar un derivado de ácido acetilencarboxílico de fórmula VI



10 con hidrazinas de fórmula II



15 En la fórmula VI tiene R^1 preferentemente el significado indicado bajo la variante A y Z^2 significa preferentemente hidroxilo, un grupo alcoxi, en caso dado ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo.

20 Los derivados de ácido acetilencarboxílico de fórmula VI, empleados como productos de partida, son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 2, III, 1447 y siguientes (1961) y 9, III, 3061 y siguientes (1971)).

25 Como ejemplos sean mencionados:
Propiolato de etilo, propiolato de n-butilo, propiolato de iso-

propilo, propiolato de bencilo, propiolamida, propioldimetilamida, propioletilamida, tetrolato de etilo, tetrolato de n-propilo, tetrolato de isopropilo, fenilpropiolato de etilo, fenilpropiolato de n-butilo, fenilpropiolato de isopropilo, fenilpropiolato de bencilo, fenilpropiolamida, fenilpropioletilamida, fenilpropioldimetilamida.

En la fórmula tiene R^1 el significado indicado bajo la variante de procedimiento A. Respecto a la obtención e indicación de ejemplos vale, asimismo, lo expuesto bajo la variante de procedimiento A.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes y, siempre que sean miscibles con agua, en caso dado diluidos con agua. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, halógeno, los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, clorobenceno, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, glicolmonometiléter, los éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, las amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, triamida del ácido hexametilfosfórico, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico, las sulfonas, tales como sulfolano y las bases tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina.

Como agentes de condensación básicos entran en consideración las bases inorgánicas y orgánicas. Entre éstas se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos, tales como el hidróxido sódico, carbonato potásico y los alcoholatos, tales como alcoholato sódico y alcoholato potásico.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un

amplio margen. Por lo general, se trabaja entre 50 y 200°C, preferentemente entre 70 y 150°C. Se trabaja a presión normal, pero también se puede trabajar en recipientes cerrados a presión más alta.

5 En la realización del procedimiento de la presente invención según el esquema de reacción C, se hace reaccionar, en caso dado, en un diluyente adecuado 1 mol del derivado de ácido acetilencarboxílico VI con 1 mol de la hidrazina II. Los compuestos de la presente invención, que, en caso dado, 10 después de evaporar el diluyente se obtienen en la mayoría de los casos en forma cristalina, se pueden purificar por recristalización en un disolvente adecuado.

Las indicaciones de cantidad mencionadas en las varian 15 tes del procedimiento A hasta C se puede, naturalmente, variar ligeramente.

Además de los ejemplos de obtención mencionados, sean indicados, en detalle, las siguientes sustancias activas de la presente invención:

- 20 3-metil-1-(2-(3-aliloxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-trifluormetil-1-(2-(7-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
25 3-metil-1-(2-(8-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4-bromo-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1-bromo-3-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1-bromo-4-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3-bromo-1-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
30 3-metil-1-(2-(6-bromo-1-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

- 3-metil-1-(2-(6-bromo-1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(6-bromo-1-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 5 3-metil-1-(2-(1-bromo-6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(1-bromo-6-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(6-bromo-4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(1-(2-butenil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 10 3-metil-1-(2-(6-terc.butil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(4-terc.butil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(6-butil-5-etil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(6-terc.butil-1-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 15 3-metil-1-(2-(1-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(3-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 20 3-trifluórmetil-1-(2-(1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(1,7,8-tricloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(1-cloro-4-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 25 3-trifluórmetil-1-(2-(1-cloro-6-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(1-cloro-6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 30 3-trifluórmetil-1-(2-(4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

- 3-metil-1-(2-(3,4-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(5,8-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4,8-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
5 3-metil-1-(2-(5,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3,4-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(7,8-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6,7-dimetoxi-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazo-
10 lona-(5)
3-metil-1-(2-(6,7-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-trifluórmetil-1-(2-(7,8-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-1-(2-(4,6-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
15 3-metil-1-(2-(5,7-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4,8-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3,8-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4,7-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4,8-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
20 3-metil-1-(2-(6-etil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(8-etil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(7-etil-8-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1-(etiltio)-metil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
25 3-metil-1-(2-(6-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(8-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(8-isopropil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(1-isopropenil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
30 3-metil-1-(2-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1-metilmercapto- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

- 3-metil-1-(2-(1-metoximetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(3-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(4-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(5-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 5 3-metil-1-(2-(7-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-trifluórmetil-1-(1-(8-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 10 3-metil-1-(2-(6-metoxi-1,5-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(3-metoxi-5-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(1-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 15 3-metil-1-(2-(3-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(5-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 20 3-metil-1-(2-(6-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(7-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(8-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 25 3-metil-1-(2-(6-(metilsulfinil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-1-(2-(6-(trifluórmetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 30 3-metil-1-(2-(7-(trifluórmetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-

- pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(8-(trifluórmetsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
5 3-metil-1-(2-(3-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(5-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(7-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
10 3-metil-1-(2-(8-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(5-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(6-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
15 3-metil-1-(2-(7-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(8-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(3-trifluórmetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(4-trifluórmetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(5-trifluórmetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
20 3-metil-1-(2-(6-trifluórmetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-1-(2-(1,3,4-tricloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-(4-nitrofenil)-1-(2-(3-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
3-(4-metoxifenil)-1-(2-(6-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
25 (5)
3-etil-1-(2-(8-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-bencil-1-(2-(3-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-(4-flúorbencil)-1-(2-(6-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
30 3-(3,4-diclorobencil)-1-(2-(8-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo
na-(5)
3-n-butil-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

- 3-ciclohexil-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-(2-metoxietil)-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-(2-(metilmercaptometil)-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)
5 3-isopropil-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-n-butyl-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-(piridil-(3))-1-(2-(6-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-(7-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazo-
lona-(5)
10 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-(8-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazo-
lona-(5)
3-etil-1-(2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-ciclohexilmetil-1-(2-(7-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
15 (5)
3-trifluórmetil-1-(2-(8-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)

Los nuevos compuestos de la presente invención son sustancias utilizables como medicamentos.

- 20 Producen en administración oral o parenteral una fuerte reducción de las segregaciones trombóticas y se pueden emplear, por lo tanto, para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades tromboembolíticas.

- 25 Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá encontrarse un compuesto terapéuticamente activo en cada
30 caso presente en una concentración de unos 0,5 hasta 90 % en

peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde, por ejemplo, en el caso de emplearse agua como diluyente se pueden emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo:

10 Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas, (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles, (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, tales como, por
15 ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolínes, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polietilénico del ácido graso, éster polioxietilénico
20 del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y sulfonatos arílicos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona), y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico
25 co sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral.

En el caso de la aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de las sustancias excipientes mencionadas, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato

de dalcio y fosfato de calcio, junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas además de con los agentes auxiliares arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

10 En el caso de la administración parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando materiales excipientes líquidos adecuados.

15 Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,01 hasta 50 mg/kg, preferentemente unos 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la administración oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,1 hasta 500 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día.

20 Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de aplicación, pero también en base de la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo, en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima antes mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior indicado.

30 En el caso de aplicarse cantidades mayores pueden ser

recomendable repartir ésta en varias dosis individuales en el transcurso del día.

Estas indicaciones valen tanto para la aplicación de los compuestos de la presente invención en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana.

Para las formulaciones sea indicado el ejemplo siguiente:

200 g de 3-bencil-1-(2-(3-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se molturan a un polvo, se mezcla con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de patata y después de humedecer con una solución acuosa de gelatina se granula a través de un tamiz.

Después de secar se agregan 60 g de talco y 5 g de laurilsulfato sódico. De esta mezcla se prensan unas 10.000 tabletas con un contenido en sustancia activa de 20 mg cada una.

Para demostrar el efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención se administró a ratas la 3-(trifluórometil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) descrita en el ejemplo 2.

Los demás compuestos muestran propiedades comparables.

En ratas con un peso de 170 a 180 g se liberó la Vena jugularis izquierda con narcosis por éter y para estimular la formación del trombo se subrefrigirió durante 2 minutos a -12°C . El trombo se preparó 4 horas después de la vena y se pesó. Los animales de ensayo recibieron el preparado a comprobar en mucosa de traganta directamente antes de la subrefrigeración de la pared del vaso. La comprobación de la eficacia antitrombótica protectora se efectuó, por lo tanto, en las primeras 4 horas después de la estimulación de la formación del trombo.

Los resultados de las comprobaciones con los compuestos

de la presente invención se han representado en la tabla a continuación:

Tabla

	Control en animales sin sustancia activa	Animales tratados con el compuesto de la invención (100 mg p.o.)
5		
10	Tamaño del trombo en μ g valor medio	115 \pm 12 52 \pm 8
	Número de ensayos	14 12
	Inhibición en %	0 54 %

15 Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención inhiben en forma significativa la formación de trombos venosos.

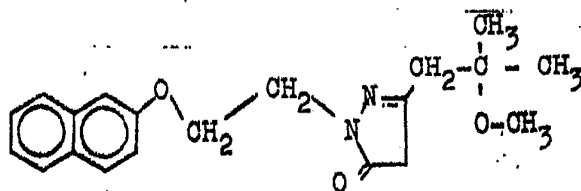
Después de un período de actuación de 4 horas ha disminuído en un 54 % el tamaño de los trombos.

20 Los compuestos de la presente invención, son, por lo tanto, adecuados para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

Además del efecto inhibitor sobre la formación de trombos, se destacan los compuestos de la presente invención también por un efecto trombolítico muy fuerte. Ya segregaciones trombóticas formadas se disuelven de nuevo bajo su influencia. Efectos trombolíticos correspondientes sólo se pudieron lograr hasta ahora mediante repetida aplicación intravenosa de dosis tóxicas de fibrinolíticos, tales como streptoquinasa y uroquinasa, mientras los compuestos de la presente invención sólo se administran oralmente y una sola vez por día. Representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

30

Ejemplo 1 (Variante A)

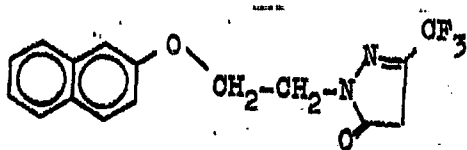


3-(2-metoxi-isobutil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5): A 0,1 moles (20,2 g) de (β , β -dimetil- β -metoxi-propionil)-acetato de etilo en 20 cc de etanol absoluto se agregan 0,1 moles (20,2 g) de 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina en poco etanol absoluto. Terminada la reacción inicial exotérmica se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas bajo reflujo. Después de enfriar se concentra la mezcla de reacción por evaporación. Cristaliza así el producto de reacción en bruto. Para su purificación se recristaliza el producto en poco etanol.

Rendimiento: 23,1 g (68 % de la teoría)

Punto de fusión: 98-100°C

Ejemplo 2

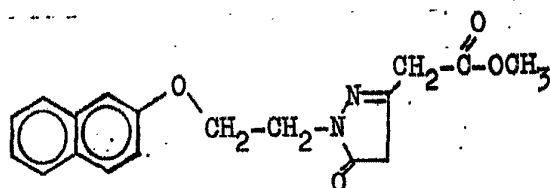


3-trifluórmetil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de trifluoroacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 59 % de la teoría

Punto de fusión: 202 - 204°C

Ejemplo 3

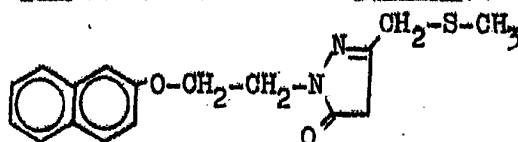


5 3-(metoxicarbonilmetil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de γ -(metoxicarbonil)-acetoacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 65 % de la teoría

Punto de fusión: 155-157°C

10 Ejemplo 4

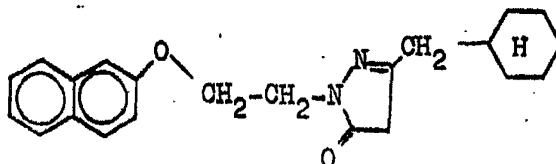


15 3-(metilmercaptometil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 de γ -(metilmercapto)-acetoacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 83 % de la teoría

Punto de fusión: 143-145°C

Ejemplo 5



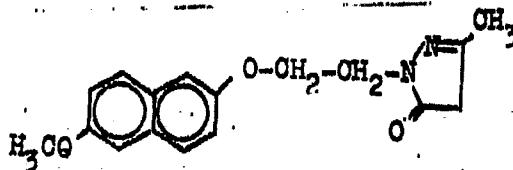
3-(ciclohexilmetil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo según el modo de trabajo descrito en el ejemplo 5 1 de γ -ciclohexilacetoacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 86 % de la teoría

Punto de fusión: 158-160°C

Ejemplo 6

10

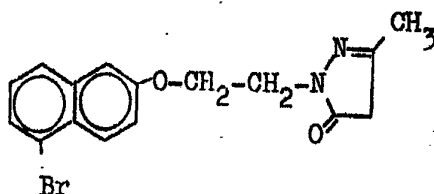


3-metil-1-(2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de acetoacetato de metilo y 2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 59 % de la teoría

15 Punto de fusión: 182-184°C

Ejemplo 7

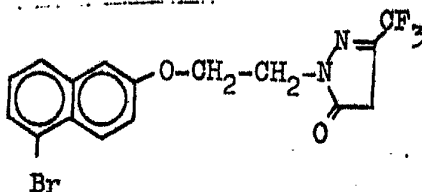


3-metil-1-(2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de acetoacetato de isopropilo
5 y 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 84 % de la teoría

Punto de fusión: 175-177°C

Ejemplo 8

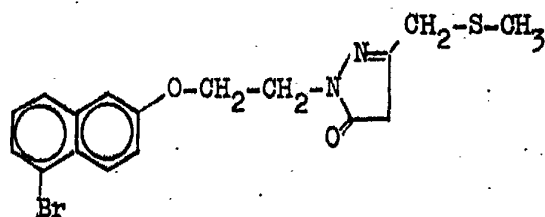


10 3-trifluórmetil-1-(2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de trifluoroacetoace-
tato de etilo y 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 57 % de la teoría

Punto de fusión: 210-212°C

Ejemplo 9



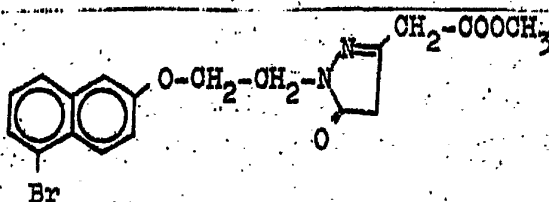
3-(metilmercaptometil)-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)etil)-pirazolona-(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina y γ-metilmercaptoacetato de metilo.

Rendimiento: 63 % de la teoría

Punto de fusión: 160 - 162°C

Ejemplo 10

10

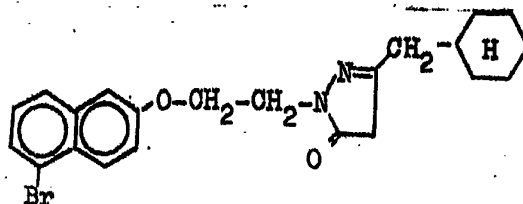


3-(metoxicarbonilmetil)-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)etil)-pirazolona-(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de acetondicarboxilato de metilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

15 Rendimiento: 54 % de la teoría

Punto de fusión: 177-179°C

Ejemplo 11

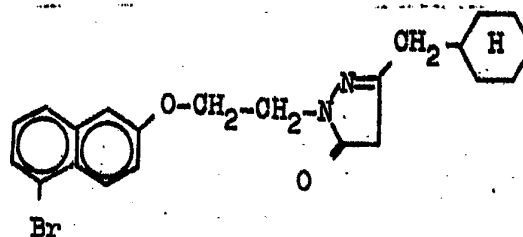


5 3-ciclohexilmetil-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtuvo análogo al ejemplo 1 de γ-ciclohexil-acetoacetato de etilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 81 % de la teoría

Punto de fusión: 175-177°C

Ejemplo 12 (Variante B)



10 A una suspensión de 0,12 moles (2,9 g) de hidruro sódico en 200 cc de dimetilformamida absoluta se agregan en porciones 0,1 moles (18,0 g) de 3-(ciclohexilmetil)-pirazolona-(5).

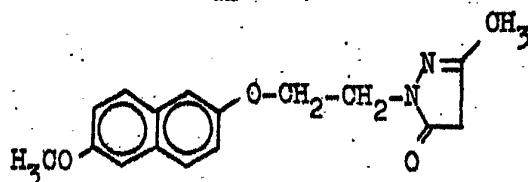
15 Terminado el desarrollo de H₂ se le agregan a la solución de reacción 0,1 moles (28,5 g) de cloruro 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilico, gota a gota. A continuación se agita durante 2 horas a 60°C, el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se recoge en agua y se acidifica con ácido acético diluido.

El producto en bruto así obtenido se recristaliza en una mezcla de etanol/dimetilformamida.

Rendimiento: 28 % de la teoría.

Punto de fusión: 175-177°C

5 Ejemplo 13



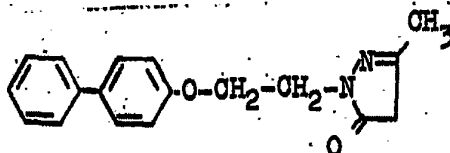
A 0,1 moles (11,2 g) de tetrolato de etilo se agregan 0,1 moles (23,2 g) de 2-(6-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina. La mezcla de reacción se calienta junto con 70 cc de n-butanol durante 8 horas bajo reflujo.

Después se concentra la solución de reacción por evaporación, el residuo sólido se recristaliza dos veces en una mezcla de etanol/dimetilformamida (10:1).

Rendimiento: 45 % de la teoría.

15 Punto de fusión: 182-184°C

Ejemplo 14

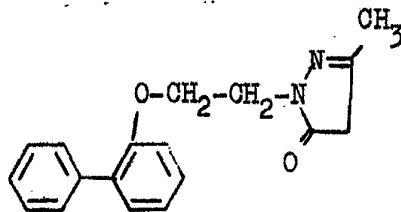


Análogo al ejemplo 1 se obtiene de acetoacetato de etilo y 2-(4-bifeniloxi)-etilhidrazina la 3-metil-1-(2-(4-bifeniloxi)-etil)-pirazolona-(5).

Rendimiento: 79 % de la teoría

Punto de fusión: 175°C

Ejemplo 15



5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de acetoacetato de etilo y 2-(2-bifeniloxi)-etilhidrazina la 3-metil-1-(2-bifenililoxi)-etil)-pirazolona-(5).

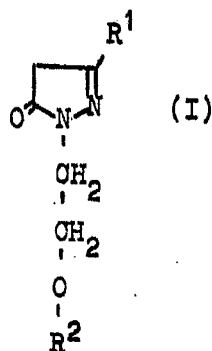
Rendimiento: 72 % de la teoría

Punto de fusión: 115-117°C.

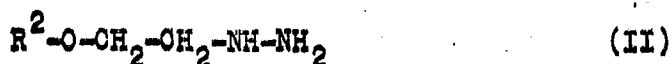
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

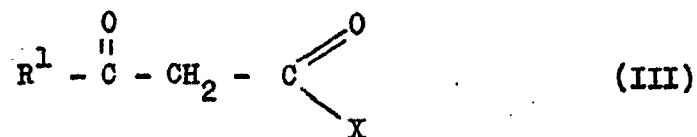
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirazolona de fórmula general I



- 5 donde R^1 significa hidrógeno, trifluórmtilo o un resto alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, donde los restos anteriormente mencionados pueden estar en caso dado sustituido y R^2 , en el caso de que R^1 signifique hidrógeno, trifluórmtilo, alquilo con más de 4 átomos de carbono, heteroarilo o arilo sustituido
- 10 o aralquilo, significa un resto naftilo insustituido, y, por lo demás, R^2 significa un resto naftilo sustituido, que puede llevar 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo halógeno, trifluórmtilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, alquilamino, ciano, trifluórmtoxi, nitro, hidroxil, SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2) o
- 15 SO_n -trifluórmtilo ($n = 0$ a 2), donde, en caso dado, dos sustituyentes en el resto arilo juntos significan un anillo isocíclico o heterocíclico, de 5 a 7 miembros, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, que puede contener 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre, o un resto bifenilo, caracterizado porque
- 20 A) hidrazinas de fórmula II

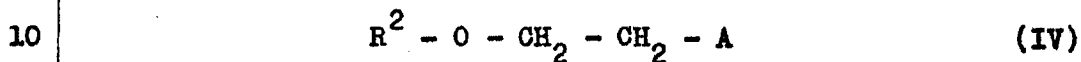


donde R^2 tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con derivados del ácido β -ceto de fórmula III

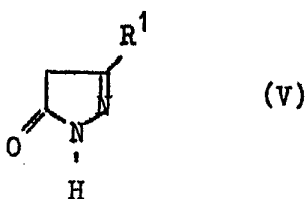


5 donde R^1 tiene el significado arriba indicado, y X significa un resto saliente, tal como el resto hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, en caso dado en presencia de disolventes inertes y catalizadores básicos o ácidos, tales como hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, o tales como hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos, a temperaturas entre 10 y 200°C, o

B) derivados de naftoxietilo de fórmula IV

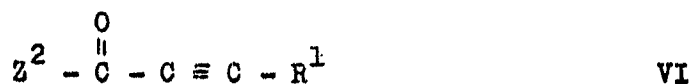


15 donde R^2 tiene el significado de arriba y A significa un resto saliente, tal como halógeno o el resto dialquiloxonium, dialquilsulfonium o trialquilamonium o el resto arilo o ácido trifluórmetil-sulfónico, con derivados de pirazolona-(5) de fórmula V



20 donde R^1 tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes inertes y bases inorgánicas u orgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, alcoholatos, hidruros o amidas alcalinos, a temperaturas entre 10 y 200°C, o

C) derivados de ácido acetilencarboxílico de fórmula VI



donde R¹ tiene el significado de arriba y Z² significa un resto hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, se hace reaccionar con hidrazinas de fórmula II



5 donde R² tiene el significado de arriba, en caso dado en presencia de un disolvente inerte y bases inorgánicas u orgánicas a temperaturas entre 50° y 200° C.

10 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirazolona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 40 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 DEB. 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GÓMEZ ACEBO Y MONER
p. Firmador L. Gómez Acebo y Moner

