

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	453908	10	AI
		12	FECHA DE PRESENTACION	-3 DIC. 1976		

PATENTE DE INVENCION

90	PRIORIDADES:	92	FECHA	93	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 54 701.7		5.12.75		República Fede- ral Alemana.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			G07D		

64	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 Möller, Karl-August Meng, Friedel Seuter, Harald Horstmann.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

POOR
QUALITY

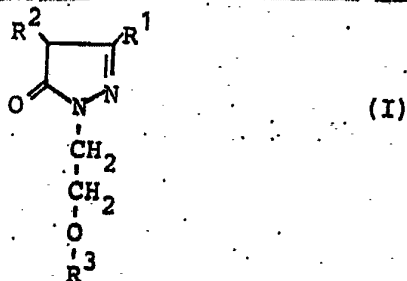
La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolona, a procedimientos para su obtención así como a su empleo como medicamentos.

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 3,4-disustituídas son, sin embargo, nuevas y hasta la fecha no han sido descritas como sustancias activas terapéuticas.

Además ya es conocido el hacer reaccionar hidrazinas con compuestos ceto a pirazolonas o bien alquilar las pirazolonas N-insustituídas.

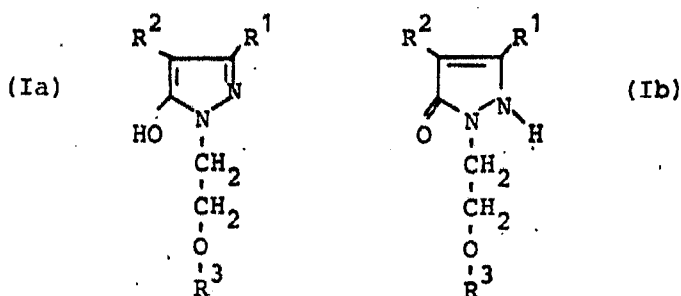
15 Se ha descubierto que las pirazolonas de fórmula general I



20 donde R¹ significa hidrógeno, trifluórmétilo o un resto alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, donde los restos anteriormente mencionados pueden estar en caso dado sustituidos, R² significa alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, trihalógenometilmercapto, alcoxi o ariloxi y R³ significa un resto naftilo insustituido o sustituido, que lleva 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo halógeno, trifluórmétilo, alquilo, alqueno, alcoxi, alquilamino, ciano, trifluórmétoxi, nitro, hidroxilo,

SO_n-alquilo (n = 0 a 2) o SO_n-trifluórometilo (n = 0 a 2),
poseen valiosas propiedades terapéuticas.

Además de en la forma que está representada por la
fórmula I, se pueden presentar los compuestos de la presente
5 invención también en una de las siguientes formas tautómeras
o como mezclas de tales mezclas tautómeras, significando R¹,
R² y R³ los restos arriba indicados.

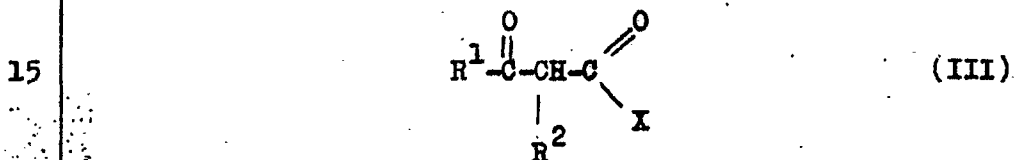


Además se ha descubierto que se obtienen pirazolonas
10 de fórmula I si

A) hidrazinas de fórmula II



donde R³ tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccio-
nar con derivados del ácido -ceto de fórmula III.



donde R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, y X signifi-
fica un resto saliente, tal como el resto hidroxilo, alcoxi, aral-
coxi, amino o alquilamino, en caso dado en presencia de disol-
ventes 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

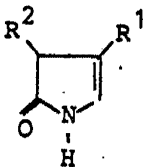
5



donde R³ tiene el significado de arriba y A significa un resto saliente, tal como halógeno o el resto dialquilonium, dialquilsulfonium o trialquilamonium o el resto arilo o ácido trifluormetilsulfónico, con derivados de pirazolona-(5) de fórmula

10

V



(V)

15

donde R¹ y R² tienen 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.

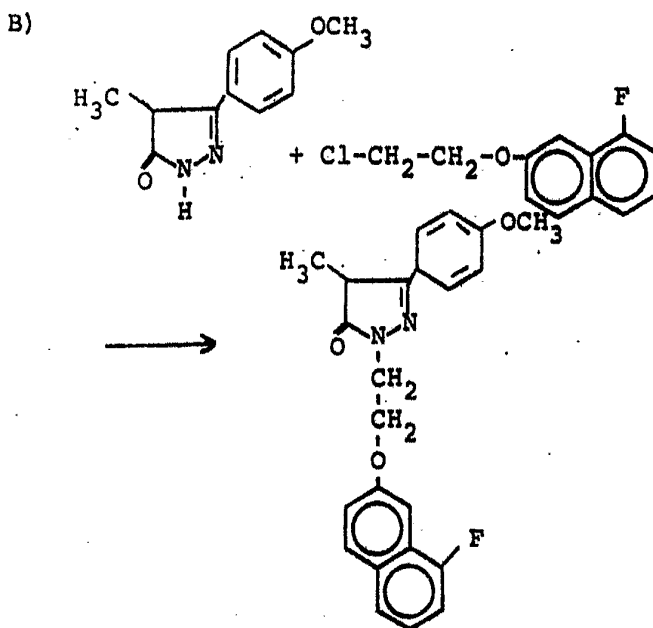
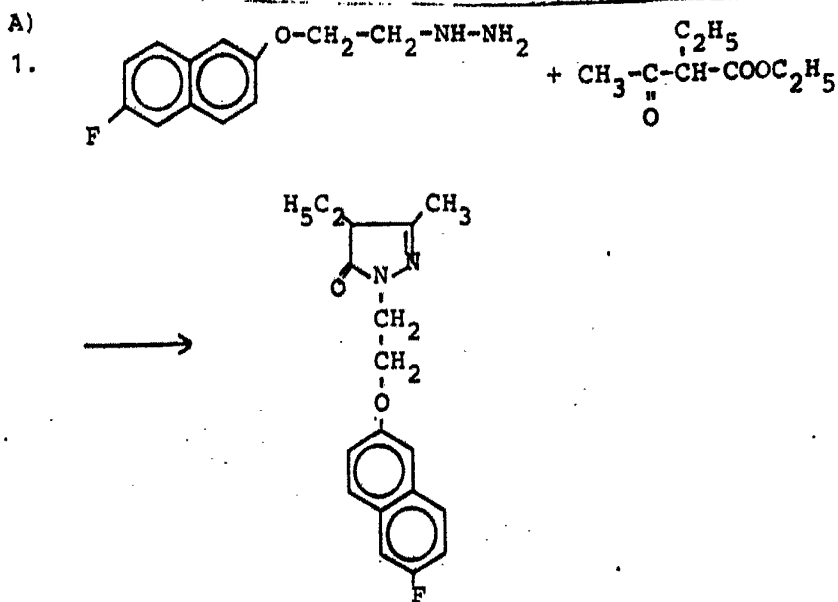
20

Sorprendentemente muestran las nuevas β-naftiloxietilpirazolonas 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 efectos antitrombóticos, por lo que los compuestos de la presente invención con respecto a estos efectos farmacéuticos especiales representan una nueva clase de sustancias y se han de considerar como un enriquecimiento de la farmacia.

25

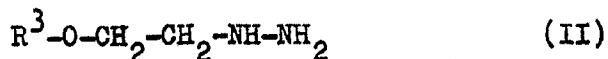
Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presen-

5 te invención mediante los siguientes esquemas de fórmulas, donde se han seleccionado la 3-metil-4-etil-1-(2-(6-flúor-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) y 3-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(2-(8-flúor-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) como ejemplos y donde no se han representado las posibles etapas intermedias, en caso dado aislables, del desarrollo de la reacción.



Variante de procedimiento A

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



5 con un derivado de ácido β -ceto de fórmula III



En la fórmula II significa R^3 preferentemente un resto naftilo insustituído o sustituido que puede estar sustituido por uno, dos ó tres sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquenilo, 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, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, metilmercapto, metilsulfonilo, trifluórmétilmercapto, trifluórmétilsulfonilo, nitro, ciano, dialquilamino, hidroxil, 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 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 heterocí-

olico, que puede contener un átomo de azufre o de oxígeno.

R^3 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, trifluórmétilo.

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
- 15 2-(6-etil-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7-etil-3,4-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-((etiltio)-metil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-aliloxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 20 2-(3-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 25 2-(8-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-bromo-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo-3-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-bromo-4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-bromo-1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 30 2-(6-bromo-1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina

- 2-(6-bromo-1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 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
- 5 2-(1-bromo-6-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-bromo-4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-terc.butiloxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-terc.butil-1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-cloro-4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 10 2-(1-cloro-6-flúor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 15 2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(1,4-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 20 2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7,8-dimetoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3,5-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6,7-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(7,8-dimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 25 2-(1,6-dinitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(4,8-dinitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(6-flúor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(8-flúor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 2-(3-flúor- β -naftiloxi)-etilhidrazina
- 30 2-(8-iodo- β -naftiloxi)-etilhidrazina

- 2-(8-isopropil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1-(metilmercaptometil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1-(metoximetil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
5 2-(1-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(4-metoxi- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
10 2-(5-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(7-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-(metilsulfinil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-(trifluormetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-(dimetilaminometil)- β -naftiloxi)-etilhidrazina
15 2-(1-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(4-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(5-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(7-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
20 2-(8-nitro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-propil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3-trifluormetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(4-trifluormetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(6-trifluormetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
25 2-(3,4,7-trimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(3,5,8-trimetil- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,3,6-tribromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,4,6-tribromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina
2-(1,3,4-tricloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina
30 2-(1,3,6-tricloro- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

En la fórmula III significa R^1 preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo trifluórmétilo, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono o un resto piridilo, o un resto fenilo insustituído o sustituido, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquénilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, nitro y fenilo, o un resto bencilo insustituído o sustituido, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquénilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, nitro o fenilo, y R^2 significa preferentemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluórmétilmercapto o un grupo $-(CH_2)_n-O-$ alquilo ($n = 0$ a 4) con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo $-(CH_2)_n-O-$ arilo ($n = 0$ a 4) con un resto fenilo insustituído o sustituido, que puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquénilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, trifluórmétilmercapto, trifluórmétilsulfonilo, nitro o ciano, o por un resto fenilo insustituído o sustituido, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo o alquénilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquénilo con 5 a 7 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, trifluórmétilmercapto,

trifluórometilsulfonilo, nitro o ciano.

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:

- α -acetilpropionato de etilo
- α -acetilpropionato de n-butilo
- α -acetilpropionato de terc.butilo
- 10 α -acetilbutirato de etilo
- α -acetil-n-hexancarboxilato de etilo
- benzoilacetato de etilo
- 4-nitrobenzoilacetato de etilo
- 4-clorobenzoilacetato de etilo
- 15 3,4-difluorbenzoilacetato de propilo
- 2-metilbenzoilacetato de etilo
- α -formil-propionato de etilo
- α -formil-butirato de metilo
- α -formil-fenilacetato de etilo
- 20 α -metil-trifluoracetato de etilo
- α -etil-trifluoracetato de etilo
- α -propil-trifluoracetato de metilo
- α -fenil-trifluoracetato de etilo
- trifluoracetoacetato de etilo
- 25 trifluoracetoacetato de metilo
- trifluoracetoacetato de isopropilo
- α -propionilacetato de etilo
- α -propionilpropionato de metilo
- α -propionilbutirato de etilo
- 30 α -propionilhexancarboxilato de metilo

α -propionilhexancarboxilato de etilo.

5 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, tetraclorocarbono, clorobenceno, los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, glicolmonometiléter, los éteres, tales como tetrahydrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, las amidas, tales como 10 dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, triamida del ácido hexametilfosfórico, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetilico, las sulfonas, tales como sulfolano y las bases, tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina.

15 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.

20 Como catalizadores ácidos entran en consideración los ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos, tales como el ácido toluenosulfónico y el 25 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 también se puede trabajar en recipientes cerrados a presión más 30 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 se puede partir tanto de una sal de adición de ácido de la hidrazina como también de la hidrazina en forma libre.

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

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.

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.

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 diluída, filtración en presencia de carbón animal y precipitación de nuevo con ácidos diluídos.

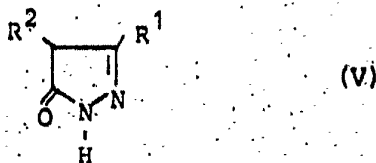
Variante del procedimiento B

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



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

POOR
QUALITY



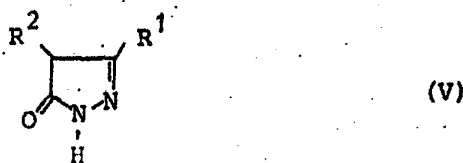
En la fórmula IV A significa preferentemente un resto saliente tal como halógeno o el resto dialquiloxonium, dialquilsulfonium o trialquilamonium o el resto fenilo o trifluórmethylsulfónico, especialmente cloro o bromo, y R³ tiene preferentemente el significado indicado bajo la variante del procedimiento 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
- 15 bromuro 2-(β -naftiloxi)-etílico
- 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
- 20 cloruro 2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etílico
- 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
- 25 cloruro 2-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etílico
- 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
cloruro 2-(6-metil- β -naftiloxi)-etílico
5 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
cloruro 2-(5-trifluórmetilsulfonil- β -naftiloxi)-etílico.

10 En la fórmula V



R^1 y R^2 tienen el significado indicado bajo la variante del procedimiento A.

15 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)).

Como ejemplos sean mencionados:

20 3,4-dimetilpirazolona-(5)
3-metil-4-n-propilpirazolona-(5)
3-metil-4-isopropilpirazolona-(5)
3-metil-4-isobutilpirazolona-(5)
3-metil-4-terc.butilpirazolona-(5)
25 3-metil-4-n-pentilpirazolona-(5)
3-metil-4-bencilpirazolona-(5)

- 3,4-dietil-pirazolona-(5)
- 3-etil-4-n-propil-pirazolona-(5)
- 3-etil-4-n-pentil-pirazolona-(5)
- 3-etil-4-ciclohexilmetil-pirazolona-(5)
- 5 3-metil-4-(4-clorofenil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-4-(3-metoxifenil)-pirazolona-(5)
- 3-(4-clorobencil)-4-(3-trifluórmethylfenil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-4-(4-nitrofenil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-4-(4-trifluórmethylmercaptifenil)-pirazolona-(5)
- 10 3-fenil-4-etilpirazolona-(5)
- 3-(4-propenilfenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(4-metoxifenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(3,4-difluórfenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(3-bromofenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 15 3-(4-trifluórmethylfenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 15 3-(3-trifluórmethylmetoxifenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(4-trifluórmethylsulfonilfenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(3-nitrofenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 3-(4-cianofenil)-4-metilpirazolona-(5)
- 20 3-bencil-4-metil-pirazolona-(5)
- 20 3-(3,4-diclorobencil)-4-metil-pirazolona-(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 tetrahydrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, las amidas, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametilfosforotriamida, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico y las sulfonas, tal como sulfolano.

Como bases entran en consideración las bases inorgáni-

cas 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.

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.

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.

El aislamiento de los compuestos de la presente invención se efectúa preferentemente separando el disolvente por destilación 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.

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

- 3,4-dimetil-1-(2-(3-aliloxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3,4-dimetil-1-(2-(1-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3,4-dimetil-1-(2-(3-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

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

- 4-metil-1-(2-(1-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(3-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
5 4-metil-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(1,3-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(6,7,8-tricloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(1-cloro-4-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(1-cloro-6-flúor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
10 4-metil-1-(2-(1-cloro-6-metoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
4-metil-1-(2-(4-cloro-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(3,4-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
15 3-metil-4-fenil-1-(2-(5,8-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(4,8-dicloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(3,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
20 na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(5,6-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(6,7-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
25 3-metil-4-fenil-1-(2-(3,4-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(7,8-dimetoxi- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
3-metil-4-fenil-1-(2-(6,7-dimetoxi-1-metil- β -naftiloxi)-etil)-
30 pirazolona-(5)

- 3-metil-4-fenil-1-(2-(6,7-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-metil-4-fenil-1-(2-(7,8-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 5 4-metil-1-(2-(4,6-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(5,7-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(4,8-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(3,8-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(4,7-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 10 4-metil-1-(2-(4,8-dinitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(6-etil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(8-etil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(7-etil-8-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 4-metil-1-(2-(1-(etiltio)-metil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 15 (5)
- 15 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(6-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(8-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 20 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(3-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 20 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(8-isopropil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(1-isopropenil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 25 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(6-metilmercapto- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 25 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(1-metilmercaptometil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 30 3-(4-metoxifenil)-4-metil-(1-metoximetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
- 30

- 4-metil-(3-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-(4-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-(5-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-(7-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
5 4-metil-(6-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-(8-metoxi-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(6-metoxi-1,5-dimetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolo-
na-(5)
4-metil-1-(2-(3-metoxi-5-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
10 (5)
4-metil-1-(2-(1-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
4-metil-1-(2-(3-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
15 4-metil-1-(2-(5-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
4-metil-1-(2-(6-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
4-metil-1-(2-(7-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
20 (5)
4-metil-1-(2-(8-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
3,4-dimetil-1-(2-(6-(metilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-pirazo-
lona-(5)
25 3,4-dimetil-1-(2-(6-(trifluormetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(7-(trifluormetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(8-(trifluormetilsulfonil)- β -naftiloxi)-etil)-
30 pirazolona-(5)

- 3,4-dimetil-1-(2-(1-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(3-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(4-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(5-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
5 3,4-dimetil-1-(2-(6-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(7-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3,4-dimetil-1-(2-(8-metil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(3-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(4-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
10 4-metil-1-(2-(5-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(6-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(7-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(8-nitro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(3-trifluormetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
15 4-metil-1-(2-(4-trifluormetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(5-trifluormetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(6-trifluormetil- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
4-metil-1-(2-(1,3,4-tricloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-trifluormetil-4-metil-1-(2-(3-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pira-
20 zolona-(5)
3-trifluormetil-4-metil-1-(2-(6-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pira-
zolona-(5)
3-trifluormetil-4-metil-1-(2-(8-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pira-
zolona-(5)
25 3-etil-4-trifluormetilmercapto-1-(2-(3-fluor- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)
3-fenil-4-metil-1-(2-(6-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)
3-bencil-4-metil-1-(2-(8-fluor- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-
(5)
30 3-metil-4-(4-metoxifenoxi)-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5)

3-metil-4-etoxi-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

3-metil-4-fenoxi-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

5 3-(4-clorofenil)-4-metil-1-(2-(6-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona(5)

3-(3,4-difluorfenil)-4-etil-1-(2-(8-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5)

3-(3,4-difluorfenil)-4-etil-1-(2-(4-cloro- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5).

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

15 *Características:* 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.

20 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 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.

25 *Preparación:* Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante el argamiento 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.

30

Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo: 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 ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, 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, éter polioxietilénico del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y sulfonatos arílicos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, celulosa metilica, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico 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 calcio 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.

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

5 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 10
10 ta 500 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día.

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
15 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 menciona-
20 da, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior indicado.

En el caso de aplicarse cantidades mayores puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales en el transcurso del día.

25 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 4-metil-(1-(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.

5 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.

10 Para demostrar el efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención se administró a ratas la 3-metil-4-n-hexil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) descrita en el ejemplo 4.

Los demás compuestos muestran propiedades comparables.

15 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 ho-
20 ras 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		
Tamaño del trombo en μ g valor medio	115 \pm 12	56 \pm 10
Número de ensayos	14	12
10 Inhibición en %	0	51

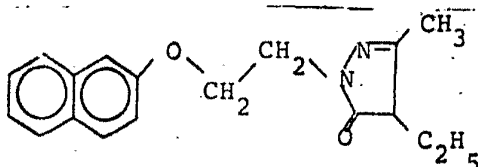
Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención inhiben en forma significativa la formación de trombos venosos.

Después de un período de actuación de 4 horas ha disminuído en un 51 % el tamaño de los trombos.

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.

Ejemplo 1 (Variante A)



3-metil-4-etil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5):

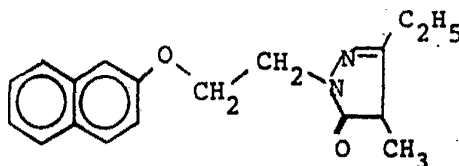
5 En 0,1 mol (15,8 g) de α -etil-acetoacetato de etilo en 20 cc de etanol absoluto se agregan 0,1 moles (20,2 g) de 2-(β -naftiloxi)-etil-hidrazina en poco etanol absoluto. Terminada la reacción inicial exotérmica se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra a la mitad por evaporación. Después de frotar con éter
10 cristaliza el producto de reacción. Se recrystaliza en una mezcla de disolvente de etanol y poca dimetilformamida.

Rendimiento: 20,5 g (70 % de la teoría)

Punto de fusión: 216-218°C (etanol).

Ejemplo 2

15



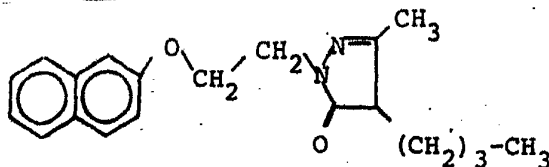
3-etil-4-metil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al ejemplo 1 de 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina y α -propionilpropionato de etilo.

Rendimiento: 74 % de la teoría

20

Punto de fusión: 123-125°C (etanol)

Ejemplo 3

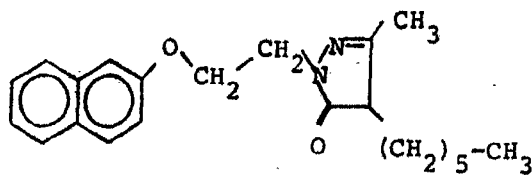


3-metil-4-n-butyl-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -acetil-n-capronato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 68 % de la teoría

Punto de fusión: 177-179°C (etanol).

Ejemplo 4

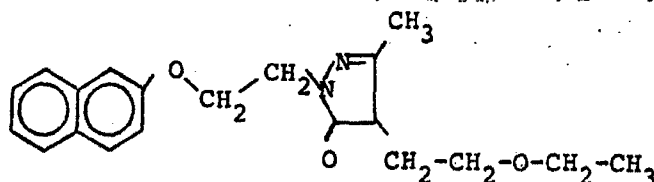


La 3-metil-4-n-hexil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al ejemplo 1 de α -acetil-n-heptancarboxilato de isopropilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 66 % de la teoría (etanol)

Punto de fusión: 101-103°C.

Ejemplo 5

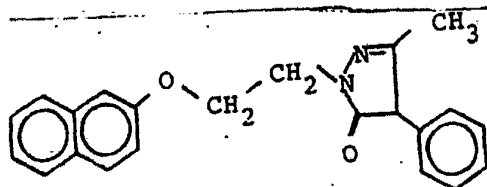


La 3-metil-4-(2-etoxietil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -acetil- γ -etoxi-butarato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 68 % de la teoría

Punto de fusión: 94-96°C (tolueno).

Ejemplo 6

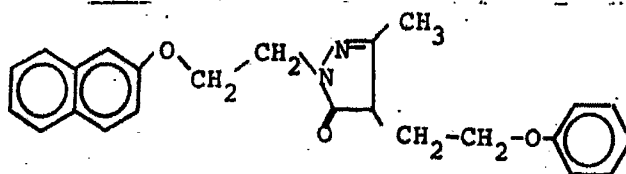


La 3-metil-4-fenil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -fenilacetoacetato de metilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 88 % de la teoría

Punto de fusión: 168-169°C (etanol con poca dimetilformamida).

Ejemplo 7



5 La 3-metil-4-(2-fenoxietil)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -acetil- γ -fenoxibutirato de metilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

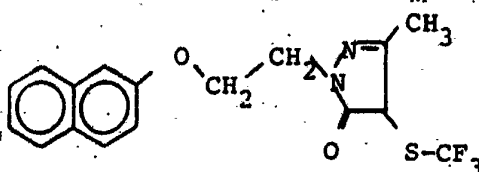
Rendimiento: 90 % de la teoría

Punto de fusión: 142-143°C (etanol).

Punto de

Ejemplo 8

EJEMPLO 8



10
10

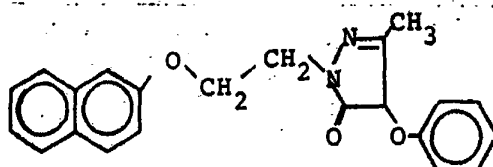
La 3-metil-4-(trifluórmethylmercapto)-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -(trifluórmethylmercapto)-acetoacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

15 Rendimiento: 64 % de la teoría

15 Punto de fusión: 191 - 192°C (etanol).

Punto de

Ejemplo 9



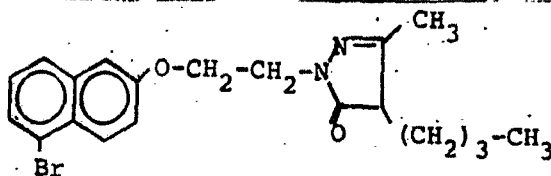
La 3-metil-4-fenoxy-1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -fenoxiacetato de etilo y 2-(β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 60 % de la teoría

Punto de fusión: 164-166°C (metanol).

Ejemplo 10

10

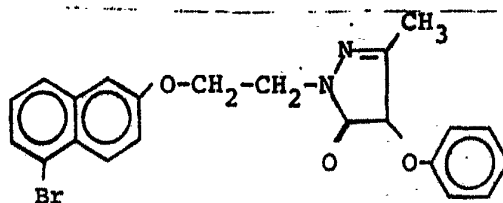


La 3-metil-4-n-butil-1-(2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -n-butil-acetoacetato de etilo y 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

15 Rendimiento: 79 % de la teoría

Punto de fusión: 99-101°C.

Ejemplo 11



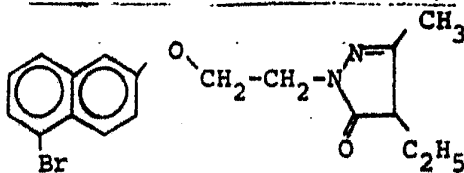
5 La 3-metil-4-fenoxi-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α-fenoxiacetoacetato de etilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 76 % de la teoría

Punto de fusión: 110-112°C.

Ejemplo 12

10

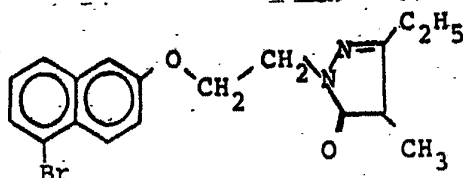


15 La 3-metil-4-etil-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α-etilacetoacetato de etilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 82 % de la teoría

Punto de fusión: 184-186°C.

Ejemplo 13.

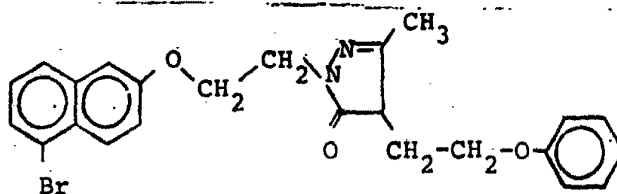


La 3-etil-4-metil-1-(2-(5-bromo-β-naftoxietil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α-metilpropionilacetato de etilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 85 % de la teoría

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 14

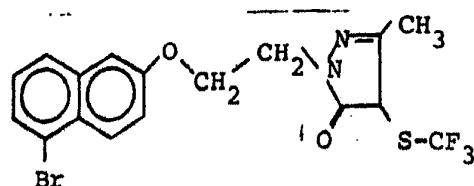


La 3-metil-4-(2-(feniloxi)-etil)-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α-(2-(feniloxi)-etil)-acetogacetato de metilo y 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 71,5 % de la teoría

Punto de fusión: 95-97°C.

Ejemplo 15

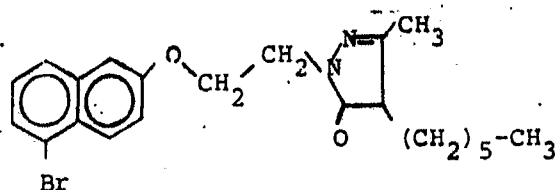


5 La 3-metil-4-(trifluórmertilmercapto)-1-(2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 de α -(trifluórmertilmercapto)-acetoacetato de etilo y 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 67 % de la teoría

Punto de fusión: 197-199°C.

10 Ejemplo 16

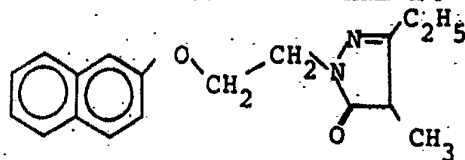


15 La 3-metil-4-n-hexil-1-(2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 de α -(n-hexil)-acetoacetato de etilo y 2-(5-bromo- β -naftiloxi)-etilhidrazina.

Rendimiento: 64 % de la teoría

Punto de fusión: 78-80°C.

Ejemplo 17 (Variante de procedimiento B)



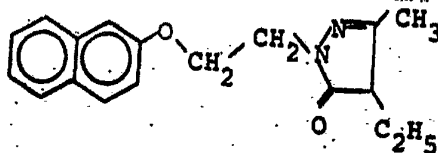
En una suspensión de 0,12 moles (2,9 g) de hidru-
sódico en 200 cc de dimetilformamida absoluta se agregan en por-
ciones 0,1 mol (12,6 g) de 3-etil-4-metil-pirazolona-(5). Ter-
minado el desarrollo de H_2 se le agregan gota a gota a la solu-
ción de reacción 0,1 moles (20,6 g) de cloruro 2-(β -naftiloxi)-
etílico. A continuación se agita durante 4 horas a $60^\circ C$, el di-
solvente se separa por destilación en vacío a la trompa de agua,
el residuo se recoge en agua y se acidifica con ácido acético
diluido.

El producto cristalino formado se recristaliza en eta-
nol para su purificación.

Rendimiento: 30 % de la teoría

Punto de fusión: $123-125^\circ C$ (etanol)

Ejemplo 18

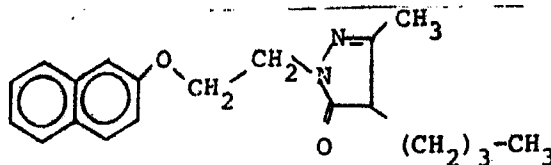


La 3-metil-4-etil-1-(2-(β -naftiloxi)-etil-pirazolona-
(5) se obtiene análogo al modo de trabajo descrito en el ejemplo
17 de 3-metil-4-etil-pirazolona-(5) y cloruro 2-(β -naftiloxi)-
etílico.

Rendimiento: 32 % de la teoría

Punto de fusión: 216-218°C (etanol)

Ejemplo 19



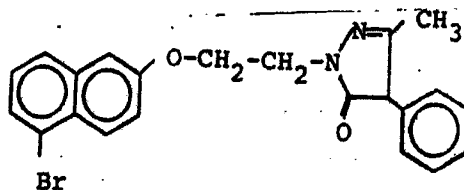
5 0,1 mol (15,4 g) de 3-metil-4-n-butyl-pirazolona-(5)
y 0,1 moles (25,1 g) de bromuro 2-(naftiloxi)-etílico se frotan
bien y lentamente se calienta en el recipiente de reacción a
110°C. La fusión que así se forma se mantiene durante otras 4
horas a unos 110°C. El producto en bruto cristalino obtenido des-
10 pués de enfriar se recristaliza para su purificación dos veces
en etanol.

Rendimiento: 35 % de la teoría

Punto de fusión: 151-153°C.

Ejemplo 20

15

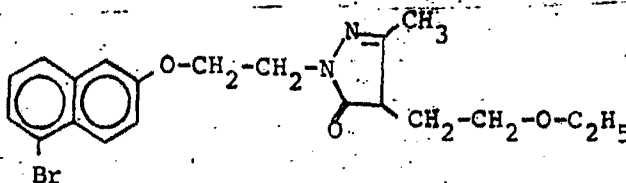


La 3-metil-4-fenil-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-
pirazolona-(5) se obtiene análogo al ejemplo 1 de α-fenilace-
toacetato de etilo e hidrazina 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etílica.

Rendimiento: 86 % de la teoría

20 Punto de fusión: 202-204°C.

Ejemplo 21



5 La 3-metil-4-(2-etoxietil)-1-(2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etil)-pirazolona-(5) se obtiene análogo al ejemplo 1 de α-(2-etoxietil)-acetoacetato de etilo e hidrazina 2-(5-bromo-β-naftiloxi)-etílica.

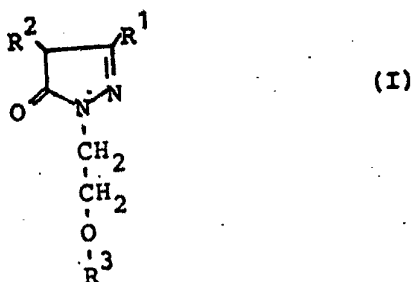
Rendimiento: 79 % de la teoría

Punto de fusión: 83-85°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.

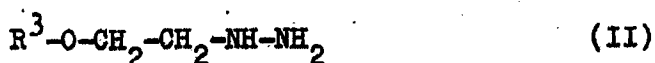
REIVINDICACIONES

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

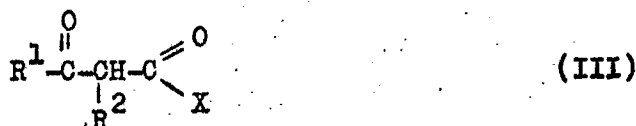


5 donde R¹ significa hidrógeno, trifluórmétilo o un resto alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, donde los restos anteriormente mencionados pueden estar en caso dado sustituidos, R² significa
10 alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, trihalógenometilmercapto, alcoxi o ariloxi y R³ significa un resto naftilo insustituido o sustituido, que lleva 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo halógeno, trifluórmétilo, alquilo, alqueno, alcoxi, alquilamino, ciano, trifluórmétoxi, nitro, hidroxilo, SO_n-alquilo (n = 0 a 2) o SO_n-trifluórmétilo (n = 0 a 2), caracterizado porque

15 A) hidrazinas de fórmula II



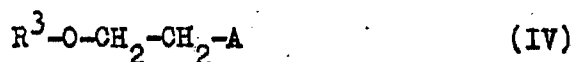
donde R³ tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con derivados del ácido β-ceto de fórmula III



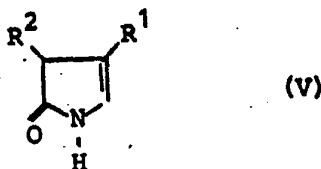
20 donde R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, y X signi-

fica un 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



donde R³ 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 trifluormetilsulfónico, con derivados de pirazolona-(5) de fórmula V



donde R¹ y R² tienen 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.


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

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, -3 DIC. 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ ACEBS Y RUDEY
D. de Firmas de L. Gaceta Foral

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Gomez Acebs y Rudey', written over the typed name and partially overlapping the company name above.