

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	438.252	20 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES: 41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
P 24 27 272.8	6.6.74	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

50 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para preparar 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metil-pirazolona-(5).

51 SOLICITANTE (ES)

Bayer Aktiengesellschaft

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

52 INVENTOR (ES)

Eike Möller., Karl Meng., Harald Horstmann., Friedel Seuter.,
Egbert Wehinger

53 TITULAR (ES)

54 REPRESENTANTE

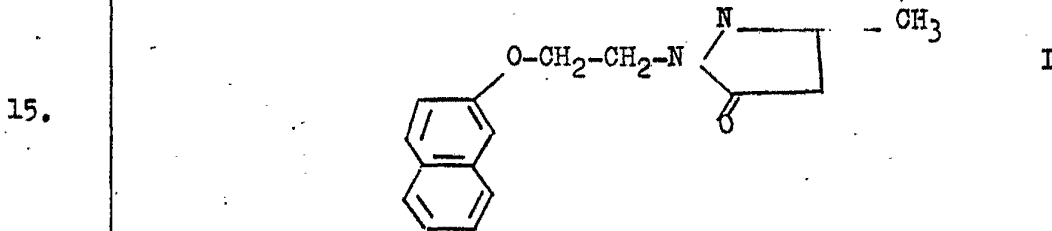
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

POOR
QUALITY

El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5), útil como medicamento, particularmente como anti-trombotico y trombolítico.

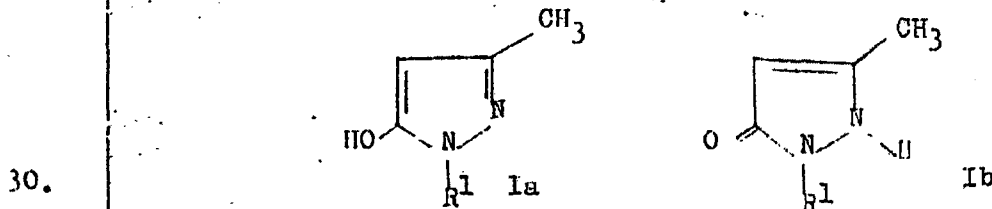
5. Ya se dió a conocer que 3-metilpirazolonas-(5) pueden ser aplicadas como antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos (compárese: G. Ehrhardt y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1972)). Pero su aplicación como antitrombóticos es nueva y aún no fue descripta.

10. Se ha encontrado que la nueva 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5) de la fórmula I:



20. como tal o en forma de sal muestra fuertes propiedades anti-trombóticas.

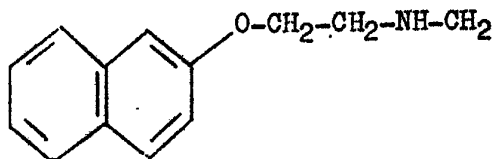
25. Además de existir en la forma representada por la fórmula I, el compuesto según la invención puede existir en una de las siguientes formas tautómeras o como mezcla de tales formas tautómeras, significando R^1 el radical naftil-(2)-oxietilo arriba indicado.



Además se ha encontrado que se obtiene la 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5) de la fórmula I, de tal manera que:

2-(β -naftiloxi)-etilhidracina de la fórmula II:

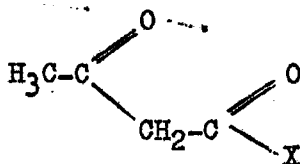
5.



II

10.

se hace reaccionar con derivados de ácido acetoacético de la fórmula III:



III

15.

en la cual X representa preferiblemente un grupo alcoxi eventualmente substituido con 1 a 6, particularmente con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, cada uno con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de catalizadores básicos o ácidos a temperaturas entre 10 y 200°C.

20.

25.

Sorprendentemente, la 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metil-pirazolona-(5)- muestra un fuerte efecto antitrombótico.

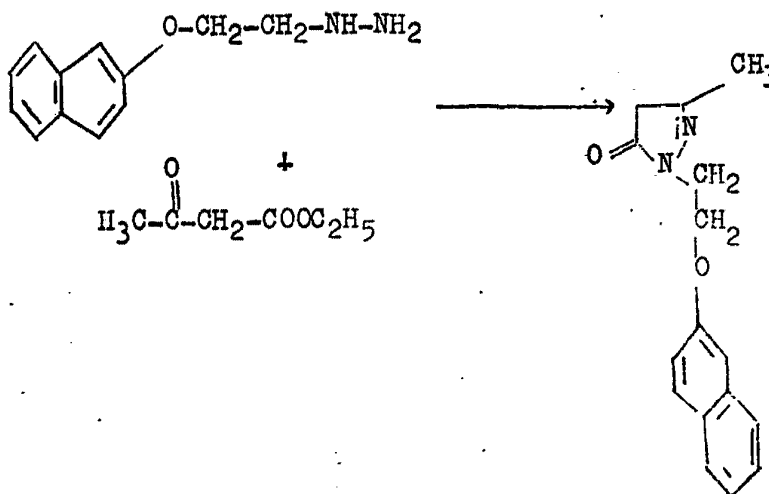
30.

De los derivados de pirazolona-(5) conocidos del estado de la técnica aún no se dieron a conocer efectos antitrombóticos, de modo que el compuesto según la invención, en cuanto a este efecto farmacológico específico se refiere, re-

presenta una substancia novedosa y ha de ser considerado un enriquecimiento de la farmacia.

La síntesis del compuesto según la invención puede ser representada por el siguiente esquema de fórmulas:

5.



10.

15.

Los derivados de ácido acetoacético según la fórmula III empleados como substancias de partida, son conocidos de la literatura o pueden ser producidos según procedimientos conocidos de la literatura (compárese: D. Borrmann, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo VII/4, páginas 229 y siguientes (1968).

Como ejemplos pueden mencionarse:

Los ésteres etílico, n-butílico, propílico, ter-butílico y bencilico, de ácido acetoacético; amida de ácido acetoacético, la metilamida, la n-butilamida y la dietilamida de ácido acetoacético.

25.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes eventualmente diluidos con agua.

30.

A estos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como

5. benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, éter monometílico glicólico; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico glicólico; amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametil fosfórico; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como sulfolán, y bases, tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina.
- 10.

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

15. A éstas pertenecen preferiblemente hidróxidos de álcali, tales como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, y alcoholatos, tales como metilato o etilato de sodio, metilato o etilato de potasio.

20. Como catalizadores ácidos entran en consideración ácidos inorgánicos y orgánicos. A éstos pertenecen preferiblemente los ácidos halogenhídricos, tales como los ácidos clorhídrico y bromhídrico, ácido sulfurico y ácidos sulfónicos, tales como los ácidos toluensulfónico y trifluormetilsulfónico.

25. Las temperaturas pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 10 y 200°C, preferiblemente entre 20 y 100°C. Se trabaja a la presión normal, pero se puede trabajar también en recipientes cerrados a una temperatura elevada.

30. En la realización del procedimiento de la invención de acuerdo con el esquema de reacción antes indicado, se hace reaccionar un mol de la 2-(β -naftiloxi)-etilhidra-

- cina (II) con un mol del derivado de ácido acético III en un diluyente apropiado, pudiendo partirse tanto de la hidracina libre, como también de su sal de adición de ácido y pudiendo trabajarse también en presencia de un catalizador básico. Terminada la reacción inicial exotérmica, la mezcla de reacción es agitada preferiblemente durante 2 a 5 horas a una temperatura elevada. El compuesto según la invención así formado puede ser purificado por recristalización en un disolvente apropiado.
- 5.
10. El compuesto según la invención es una sustancia susceptible de ser empleada como medicamento. Administrado oral o parenteralmente produce una fuerte reducción de la precipitación trombótica y, por esto, puede ser aplicado para el tratamiento y la profilaxis de una tromboembolia.
15. La nueva sustancia activa puede ser elaborada en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grageas, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el empleo de vehículos o disolventes inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados, debiendo estar presente el compuesto terapéuticamente activo en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen indicado de la dosificación.
- 20.
25. Las formulaciones son preparadas, por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o vehículos, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo por ejemplo, en el caso de la utilización de agua como diluyentes, emplearse eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.
30. Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo,

pueden citarse:

5. Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral): aceites vegetales (por ejemplo: aceite de maní, aceite de sesamo); alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina); glicoles (por ejemplo: propilenglicol, polietilenglicol); vehículos sólidos, tales como minerales naturales molidos (por ejemplo: caolines, arcillas, talco, creta); minerales sintéticos molidos (por ejemplo: ácido silícico altamente disperso silicatos); azúcares (por ejemplo: azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo: ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, ésteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y sulfonatos arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo: lignina, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo: estearato de magnesio, talco, ácido estearico y sulfato laurílico de sodio).

15. La aplicación procede en forma usual, preferiblemente por administración oral o parenteral.

20. En el caso de la administración oral, las pastillas pueden contener naturalmente, además de los citados vehículos, también suplementos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio, y fosfato de calcio, conjuntamente con diversos aditamentos, tales como almidón, preferiblemente fécula de patata, gelatina y lo similar. Además pueden emplearse concomitantemente lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco para la producción de pastillas por compresión. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral,
25. además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, las
- 30.

substancias activas pueden mezclarse con diversos agentes mejoradores del sabor o con colorantes.

5. Para el caso de la administracion parenteral, pueden aplicarse soluciones de las substancias activas con el empleo de vehiculos liquidos apropiados, Particularmente ventajoso para el caso de la administracion parenteral, comprobó ser el hecho de combinarse los compuestos segun la invencion en un disolvente apropiado con la cantidad equimolar de una base inorganica u organica atoxica. Como ejemplos sean mencionadas:

10. Lejia de sosa caustica, lejia de potasa, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroximetil-metano, glucosamina, N-metil-glucosamina.

15. Tales sales pueden tener una importancia aumentada tambien para la administracion oral de los compuestos segun la invencion, por acelerar o retardar la resorcion, como se desea. Como ejemplos, ademas de las sales ya mencionadas arriba, pueden citarse: sal de magnesio, sales de calcio, sal de aluminio y sales de hierro.

20. Por lo general, comprobó ser ventajoso administrar, en el caso de la aplicacion parenteral, cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, preferiblemente alrededor de 0,1 a 10 mg/kg del peso de cuerpo por dia, para lograr resultados eficaces, y en la aplicacion oral, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 100

25. mg/kg del peso de cuerpo.

30. No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la via de administracion, pero tambien en base a la clase de animales y su reaccion individual al medicamento o del tipo

de su formulación y del tiempo o intervalo de tiempo en que se hace la administración. Así, en unos pocos casos puede ser suficiente administrar menos que la cantidad mínima indicada, mientras que en otros casos ha de excederse del límite superior.

5. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir las mismas sobre el día en varias administraciones individuales.

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

La formulación se explicada en base a los siguientes ejemplos:

15. a) 500 g de 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metil-pirazolona-(5) se reducen a polvo, se mezclan con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de patata y, después de mojarse la mezcla con una solución acuosa de gelatina, se la granula a través de una criba. Después del secamiento, se agregan 60 g de talco y 5 g de sulfato laurílico de sodio y se comprime la mezcla como para formar 10.000 pastillas de un contenido de 50 mg de sustancia activa cada una.

20. b) 50 g de la sal sódica de 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metil-pirazolona-(5) se disuelven en 1000 ml de propilenglicol y se completa la solución con agua hasta 2000 ml. Esta solución es envasada bajo condiciones asépticas en ampollas estériles con un contenido de 5 ml y de 50 mg de sustancia activada cada una.

25. Para demostrar el efecto antitrombótico de compuesto según la invención, se administró la sustancia a ratas.

30. En unas ratas de un peso de 170 a 180 g, bajo narco-

5. sis por éter, se diseccó la Vena jugularis izquierda y, para estimular la formación de un trombo, se la enfrió durante 2 minutos hasta -12°C. Cuatro horas más tarde se sacó el trombo de la vena y se lo pesó. Los animales de ensayo recibieron el preparado de ensayo de tragacanto inmediatamente antes del enfriamiento de la pared de la vena. Por consiguiente, la verificación de la eficacia antitrombótica protectora procedió en las primeras cuatro horas después de la estimulación de la formación del trombo.

10. Los resultados de los ensayos con el compuesto según la invención, están detallados en la siguiente tabla:

TABLA 1

	verificación en animales sin substancia activa	animales tratados con el compuesto según la invención (100 mg/kg p.o)
15. tamaño del trombo en mg, valor medio	115 ± 12	53 ± 10
20. número de ensayos	18	16

20. Los resultados demuestran que el compuesto según la invención inhibe significativamente la formación de trombos venosos.

25. Al cabo de un tiempo de acción de 4 horas, el tamaño de los trombos queda reducido en -54%.

El producto del procedimiento, por ésto, es apropiado para la profilaxis de la tromboembolia.

30. Al lado del efecto inhibitor sobre la formación de trombos, el compuesto según la invención se distingue también

5. por un efecto trombolítico muy fuerte. Precipitaciones trombolíticas ya formadas vuelven a ser disueltas bajo su influencia. Efectos trombolíticos correspondientes hasta ahora pudieron ser logrados tan solo por aplicación intravenosa repetida de fibrinolíticos tóxicos, tales como estreptoquinasa y uroquinasa, mientras que el compuesto según la invención es administrado oralmente y tan solo una vez por día. Por consiguiente, representa un enriquecimiento de la farmacia.

10. Para la comprobación del efecto trombolítico, se emplean ratas narcotizadas. La Vena jugularis izquierda es disecada y brevemente enfriada hasta -12°C . Con esto, la pared de la vena es dañada de modo que se forma un trombo que dentro de 4 horas aumenta hasta su tamaño máximo.

15. El compuesto según la invención es administrado oralmente a las 24 y 26 horas de la producción del trombo. La estreptoquinasa de comparación, por otra parte, puede ser administrada tan solo intravenosamente, ya que después de su administración oral es completamente ineficaz. A las 4 horas de la primera administración, los trombos son disecados de la vena y pesados. Se llega a conocer el efecto trombolítico por comparación con un grupo de animales testigos que recibieron los disolventes aplicados de la misma manera sin sustancias activas. Los resultados están indicados en la Tabla 2.

20. La estreptoquinosa de acción fibrinolítica, después de la inyección intravenosa de $2 \times 10.000/\text{u}/\text{kg}$ reduce el peso del trombo dentro de 4 horas de 351 ± 53 hasta $194 \pm 64/\mu\text{g}$, vale decir, en -45% . El compuesto según la invención tiene el mismo efecto después de la administración oral de $2 \times 10 \text{ mg}/\text{kg}$. El peso del trombo es reducido de 288 ± 26 hasta 30. $147 \pm 16/\mu\text{g}$, vale decir, en -49% .

TABLA 2

(Efecto trombólítico / rata)

	número de animales	peso de trombo/ug	diferencia y significación en relación al testigo.	
5.	Testigos p.o.	93	288 ± 26	--
	<u>compuesto según invención</u>			
	2 x 10 mg/kg p.o.	84	147 ± 16	-49%
10.	Testigo i.v.	23	351 ± 53	--
	<u>estreptoquinasa</u> i.v.	21	194 ± 64	-45%
	2 x 10 000 U/kg i.v.			
	estreptoquinasa p.o.			ningún efecto

15.

Ejemplo 1.

A 13 g (0,1 mol) de éster etílico de ácido acetoacético en 20 ml de etanol absoluto, se agregan 20,2 g (0,1 mol) de 2-(β-naftiloxi)-etilhidracina en un poco de etanol absoluto. Terminada la reacción inicial exotérmica se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas con reflujo.

20.

En el enfriamiento se precipitó el producto en bruto bajo cristalización. Para su purificación se lo recristalizó en una mezcla de etanol/dimetilformamida (10:1).

25.

Rendimiento: 82% de la teoría, P.F. = 162-164°C.

Ejemplo 2.

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de éster terbutílico de ácido acetoacético y de 2-(β-naftiloxi)-etilhidracina, se obtuvo la 1-(β-naftiloxi)-etil-3-metilpirazolona-(5).

30.

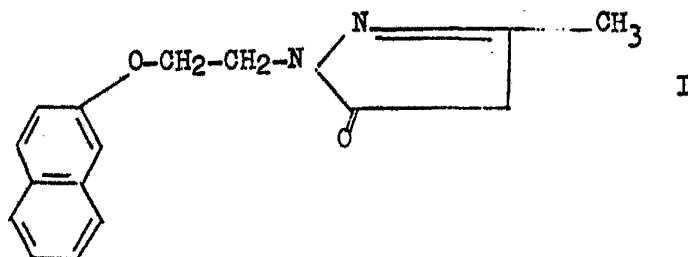
Ejemplo 3.

El compuesto según la invención fué obtenido con un rendimiento a aproximadamente un 75%, a partir de éster bencílico de ácido acetoacético y de 2-(β -naftiloxi)-etilhidracina, bajo las condiciones de la reacción del Ejemplo 1.

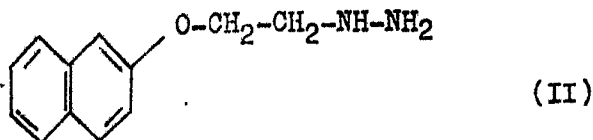
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5), de fórmula:



caracterizado porque: (2-(β -naftiloxi)-etil-hidracina de fórmula II:



se hace reaccionar con derivados de ácido acetoacético de fórmula III:

