



ESPAÑA

ES	11 12	NUMERO 454280	10	AI
		FECHA DE PRESENTACION 16 DIC. 1976		

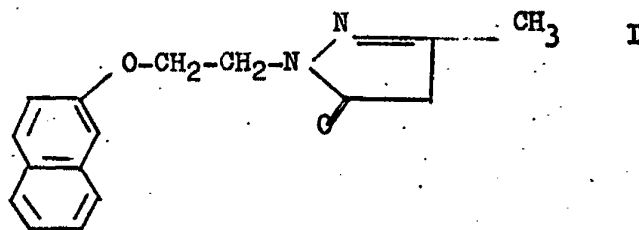
PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO 24 27 272.8			22 FECHA 6 de Junio de 1974			23 PAIS Alemania.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D / A61K			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpi-razolona-(5).								
71 SOLICITANTE (S) Bayer Aktiengesellschaft.-								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-								
72 INVENTOR (ES) Eike Möller, Karl Meng, Harald Horstmann, Friedel Seuter, Egbert Wehinger.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-								

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-trombótico y trombolítico.

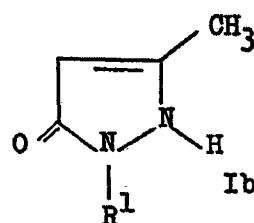
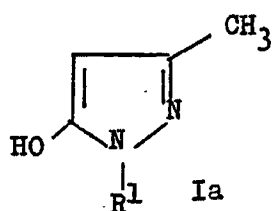
5. Ya se dió a conocer que 3-metilpirazolonas-(5) pueden ser aplicadas como antipiréticos, analgésicos y antiflogísticos (compárese: G. Ehrhardt y H. Ruschig, "Arzneimittel", tomo 1, página 148 (1972)). Pero su aplicación como anti-trombóticos es nueva y aún no fué descripta.

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



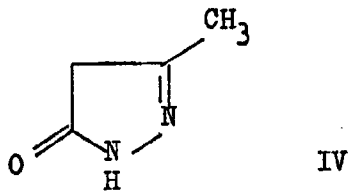
20. como tal o en forma de sal muestra fuertes propiedades anti-trombóticas.

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.



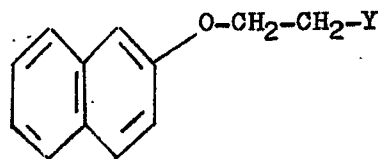
Además se ha encontrado que se obtiene la 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5) de la fórmula I, de tal manera que 3-metilpirazolona-(5) de la fórmula IV:

5.



se hace reaccionar con derivados de 2-(β -naftiloxi)-etilo de la fórmula V:

10.



15.

en la cual Y representa un radical saliente, tal como halógeno, o el radical dialquilonio, dialquilsulfonio o trialkilamonio o el radical ácido aril-, alquil- ó trifluormetilsulfónico, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de bases inorgánicas u orgánicas a temperaturas entre 10 y 200°C.

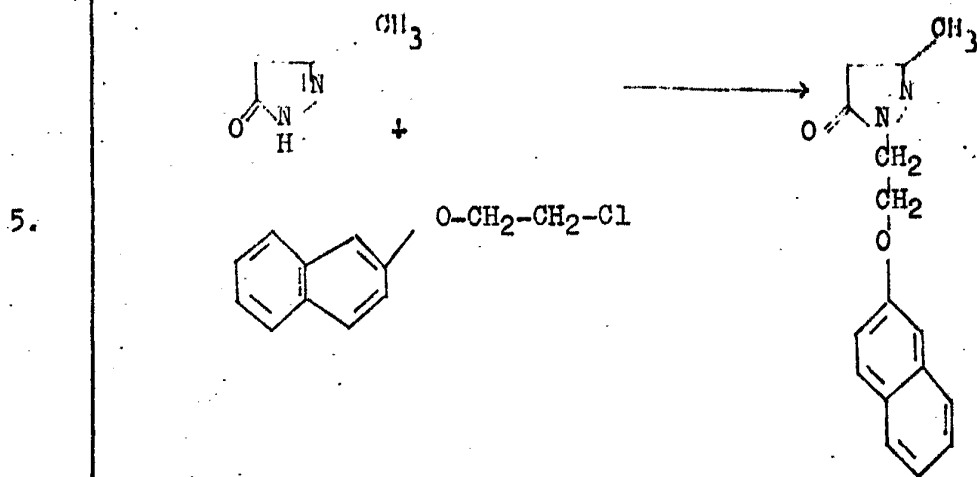
20.

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

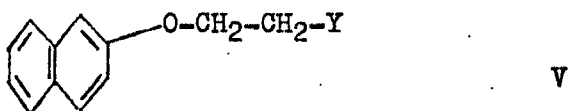
25.

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



15. De acuerdo con el procedimiento de la invención, se hace reaccionar la 3-metil-pirazolinona-(5) de la fórmula IV conocida de la literatura (compárese: R.Jones et al., Tetrahedron 19, 1497 (1963) con un derivado de 2-(β -naftiloxi)etilo de la fórmula V.



20. En la fórmula V, Y representa preferiblemente un radical saliente, tal como halógeno, particularmente cloro o bromo, o un radical dialquiloxonio, dialquilsulfonio o trialquilamonio o un radical de ácido aril-, alquil- o trifluormetil-sulfónico, conteniendo los citados grupos alquilo cada uno

25. 1 a 4 átomos de carbono y representando éstos grupos alquilo particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo o isobutilo y significando arilo preferiblemente fenilo, toluilo o naftilo.

30. Los compuestos β -naftilo de la fórmula V empleados como sustancias de partida, son conocidos o pueden ser

producidos según procedimientos conocidos (compárese: (Kirner et. al. J.am. chem. Soc. 51.3417)).

5. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes inertes. A éstos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, 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 hexametilfosfórico; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo y sulfonas, tales como sulfolán (1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno).

10. Como bases entran en consideración bases inorgánicas y orgánicas. A éstas pertenecen preferiblemente hidróxidos y carbonatos de álcali, tales como hidróxido y carbonato de sodio o hidróxido de potasio, alcoholatos, tales como etilato de sodio, hidruros y amidas de álcali, tales como hidruro y amida de sodio.

15. Las temperaturas de reacción pueden variar entre 10 y 200°C. De preferencia, se trabaja entre 20 y 120°C. Se trabaja bajo presión normal, pero puede trabajarse también en recipientes cerrados a una presión elevada.

20. En la realización del procedimiento de la invención se hace reaccionar, en un disolvente apropiado, la sal de la 3-metilpirazolinona-(5) con un mol del compuesto V.

25. El aislamiento del compuesto según la invención es efectuado preferiblemente de tal manera que se elimina el disolvente por destilación en vacío, se recoge el residuo en agua y se acidifica debilmente la mezola acuosa. El compuesto
30. según la invención que se forma con este modo operativo, puede

ser purificado por recristalización.

5. 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.

10. 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.

15. 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.

20. Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden citarse:

25. Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral); aceites vegetales (por ejemplo: aceite de maní, aceite de sésamo); alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina); glicoles (por ejemplo: propilenglicol; polietilenglicol); vehículos sólidos, tales como minerales naturales molidos

30. (por ejemplo: caolines, arcillas, talco, creta); minerales

5. 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, éteres 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).
10. La aplicación procede en forma usual, preferiblemente por administración oral o parenteral.
15. 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.
20. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, las sustancias activas pueden mezclarse con diversos agentes mejoradores del sabor o con colorantes.
25. Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo de vehículos líquidos apropiados. Particularmente ventajoso para el caso de la administración parenteral, comprobó ser el hecho de combinarse los compuestos según la invención en un disolvente apropiado con la cantidad equimolar
- 30.

de una base inorgánica u orgánica atóxica. Como ejemplos sean mencionadas: Lejía de sosa caústica, lejía de potasa, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroximetilmetano, glucosamina, N-metil-glucosamina.

5. Tales sales pueden tener una importancia aumentada también para la administración oral de los compuestos según la invención, por acelerar o retardar la resorción, como se desea. Como ejemplos, además de las sales ya mencionadas arriba, pueden citarse: sal de magnesio, sales de calcio, sal de aluminio y sales de hierro.

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

15. 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 vía de administración, pero también en base a la clase de animales y su reacción 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. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir las mismas sobre el día en varias administraciones individuales.

20. Estas indicaciones valen para la aplicación de los

25.

30.

compuestos según la invención tanto en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana.

La formulación sea explicada en base a los siguientes ejemplos:

5. 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 sacamiento, 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.
10. 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 activa cada una.
15. 20.

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

25. En unas ratas de un peso de 170 a 180 g, bajo narcosis por éter, se disecó 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,
30. la verificación de la eficacia antitrombótica protectora

procedió en las primeras cuatro horas después de la estimulación de la formación del trombo.

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

5.

TABLA 1

verificación en animales sin substancia activa	animales tratados con el compuesto según la invención (100 mg/kg p.o)
--	---

10.

tamaño del trombo en mg, valor medio	115 ± 12	53 ± 10
--------------------------------------	----------	---------

número de ensayos	18	16
-------------------	----	----

15.

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

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

20.

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

25.

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

30.

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

5.

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.

10.

15.

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

20.

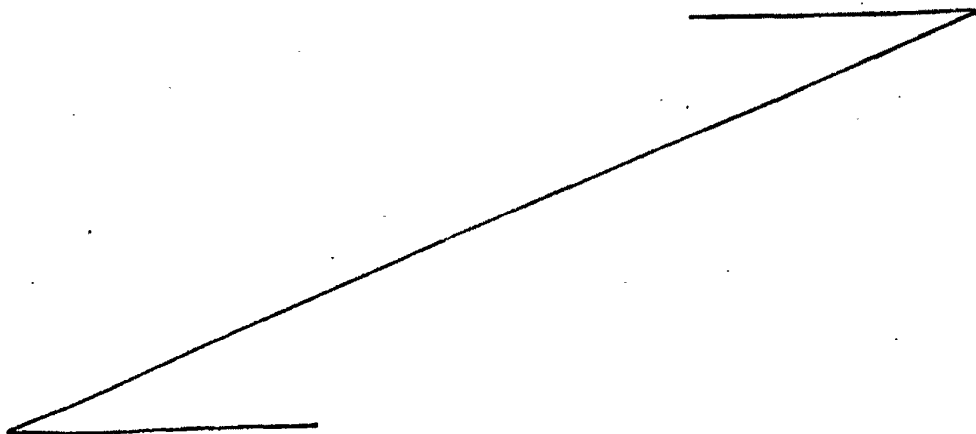


TABLA 2

(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.	<u>Testigo i.v.</u>	23	351 ± 53	--
	<u>estreptoquinasa i.v.</u>	21	194 ± 64	-45%
	2 x 10.000 U/Kg i.v.			
	estreptoquinasa p.o.			ningún efecto
15.	<u>Ejemplo 1.</u>			
	A una suspensión de 10,0 g de hidruro de sodio en 200 ml de dimetilformamida absoluta se agregaron en porciones 19,6 g de 3-metil-pirazolona-(5).			
20.	Terminado el desarrollo de H ₂ , en la solución de reacción se instilaron 41,2 g de cloruro de 2-(β-naftiloxi)-etilo. Subsiguientemente se agitó durante 2 horas a 60°C, se eliminó el disolvente por destilación en vacío, se recogió el residuo en agua y se acidificó con ácido acético diluido.			
25.	El producto en bruto así obtenido se recristalizó en una mezcla de etanol/dimetilformamida.			
	Rendimiento: 28% de la teoría. P.F. = 162-164°C.			
30.	<u>Ejemplo 2.</u>			
	9,8 g de 3-metilpirazolona-(5) y 25,1 g de bromuro de 2-(β-naftiloxi)-etilo son mezclados bien por frotamiento y la mezcla fué calentada lentamente en el recipiente de			

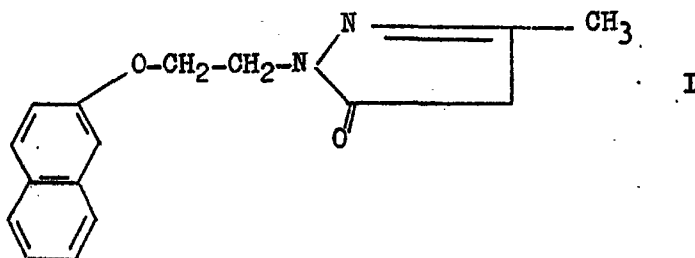
reacción hasta 110°C. La masa fundida formada fué calentada durante otras 4 horas a aproximadamente 110°C. La pasta cristalina obtenida después del enfriamiento fué disuelta en una mezcla caliente de dimetilformamida y etanol. Los cristales obtenidos por cristalización, se recrystalizaron para su purificación.

Rendimiento: 38%. P.f. = 162-164°C.

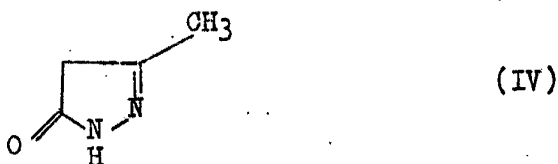
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

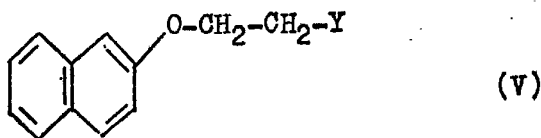
1.- Procedimiento para preparar 1-(2-(β-naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5), de fórmula:



caracterizado porque 3-metilpirazolinona-(5) de fórmula IV:



se hace reaccionar con derivados de 2-(β-naftiloxi)-etilo de fórmula V:



5. en la cual Y representa un radical saliente, tal como halógeno, o el radical dialquiloxonio, dialquilsulfonio o trialkilamonio o el radical ácido arilalquil- o trifluormetilsulfónico, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de bases inorgánicas u orgánicas, a temperaturas entre 10 y 200°C.

2.- Procedimiento para preparar 1-(2-(β -naftiloxi)etil)-3-metilpirazolona-(5), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 DIC. 1976

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ

Ap. p. Firmados L. García Fernández

