



PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 454.281	(10) A I
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 16-12-76	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 24 27 272.8	(32) FECHA 6 de Diciembre 1.974	(33) PAIS Alemania
---	------------------------------------	-----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2-/ β -NAFTILOXI)-ETIL)-3-METILPIRAZOLONA-(5).

(71) SOLICITANTE (ES)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Eike Müller, Karl Meng, Harald Horstmann, Friedel Seuter,
Egbert Wehinger

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

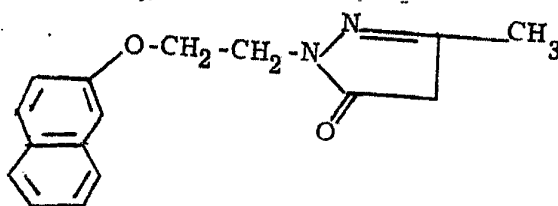
El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metilpirazolona-(5), útil como medicamento, particularmente como antitrombótico y trombólitico.

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 (1.972)). Pero su aplicación como antitrombóticos es nueva y aún no fué descrita.

10

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

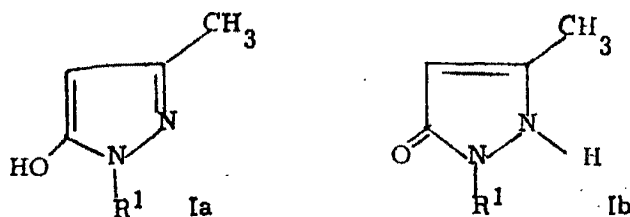


como tal o en forma de sal muestra fuertes propiedades antitrombóticas.

15

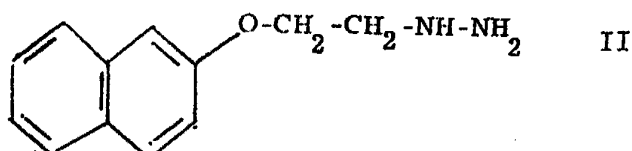
Además de existir en la forma representada por la fórmula I, el compuesto según la invención puede existir en una de las siguientes formas tautómeras o como mezcla de tales formas tautómeras, significando R^1 el radical naftil-(2)-oxietilo arriba indicado.

20



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



se hace reaccionar con derivados de ácido tetróico de la fórmula IV



10

en la cual Z representa un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, se hace reaccionar, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de bases inorgánicas u orgánicas a temperaturas entre 50 y 200°C.

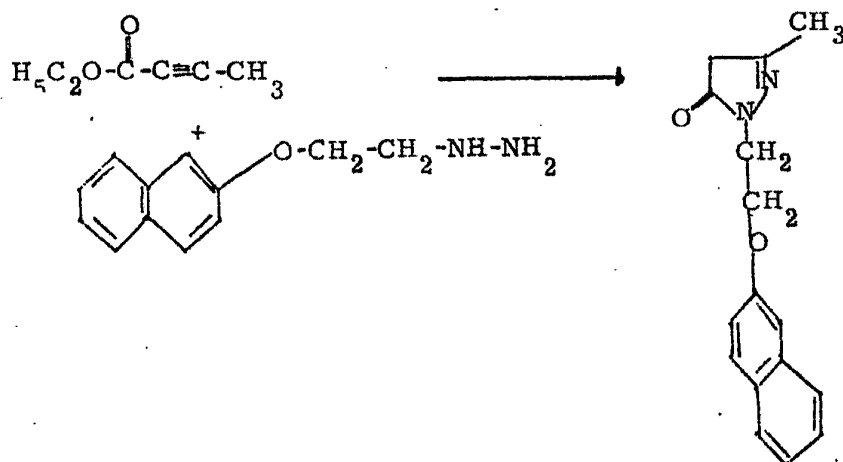
15

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

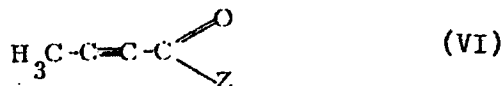
20

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 farmacéutico específico se refiere, representa una sustancia 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:



vención, se hace reaccionar la 2-(β -naftiloxi)-etilhidracina de la fórmula II con un derivado de ácido tetróico de la fórmula VI



En la fórmula VI,

Z representa preferiblemente hidróxilo, un grupo alcoxi eventualmente substituido con 1 a 6, particularmente 1 a 2 átomos de carbono, un grupo benciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino cada uno con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo.

Los derivados de ácido tetróico de la fórmula VI empleados como sustancias de partida, son conocidos o pueden ser producidos según métodos conocidos de la literatura (compárese:: Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 2, 480 (1920): ibid, 2, III páginas 1447 y siguientes (1961).

Como ejemplos sean mencionados:

1 los ésteres metílico, etílico, n-butílico, isopropílico-ter-butílico y
bencílico de ácido tetróico: amida, metilamida, n-butilamida, dimetil-
amida y dietilamida de ácido tetróico.

5 Como diluyentes entran en consideración todos
los disolventes orgánicos inertes eventualmente diluidos con agua. A
estos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno,
tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de me-
tileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; alcoholes
tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico; éter
10 monometílico glicólico; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano,
éter dimetílico glicólico; amidas, tales como dimetilformamida, dime-
tilacetamida, N-metil-pirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico;
sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como sulfo-
lán y bases, tales como piridina, picolina, colidina, lutidina y quinolina.

15 Como agentes básicos de reducción entran en con-
sideración bases inorgánicas y orgánicas. A éstas pertenecen preferi-
blemente hidróxidos de álcali, tales como hidróxido de sodio; carbonato
de potasio y alcoholatos, tales como metilato, etilato o butilato de sodio
o de potasio.

20 Las temperaturas de reacción pueden variar den-
tro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 50 y 200°C,
preferiblemente entre 70 y 150°C. Se trabaja a la presión normal, pero
se puede trabajar también en recipientes cerrados a una presión elevada.

25 En la realización del procedimiento de la inven-
ción, se hace reaccionar, en un diluyente apropiado -----

1 un mol del derivado de ácido tetróico VI con un mol de 2-(β -nafti-
loxi)-etilhidracina. El compuesto según la invención que, después
de la evaporación del diluyente, se presenta en forma cristalina,
puede ser purificado fácilmente por recristalización.

5 El compuesto según la invención es una subs-
tancia susceptible de ser empleada como medicamento. Administra-
do oral o parenteralmente produce una fuerte reducción de la precipi-
tación trombótica y, por ésto, 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, cáp-
sulas, grageas, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el empleo
de vehículos o disolventes inertes atóxicos farmacéuticamente apropia-
dos, debiendo estar presente el compuesto terapéuticamente activo en
15 una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla
total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen in-
dicado de la dosificación.

Las formulaciones son preparadas, por ejem-
plo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o vehícu-
20 los, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersan-
tes, pudiendo por ejemplo, en el caso de la utilización de agua como di-
luyentes, emplearse eventualmente disolventes orgánicos como disolven-
tes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo,
25 pueden citarse:

1 liares arriba mencionadas, las sustancias activas pueden mezclarse con diversos agentes mejoradores del sabor o con colorantes.

 Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo
3 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 de una base inorgánica u orgánica atóxica. Como ejemplos sean mencionadas: Lejía de sosa cáustica, lejía de
10 potasa, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroxi metil-metano, glucosamina, N-metil-glucosamina.

 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.

15 Como ejemplos, además de las sales ya mencionadas arriba, pueden citarse: sal de magnesio, sales de calcio, sal de aluminio y sales de hierro.

 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
20 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.

 No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en de-
25

1 pendencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la via
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 exceder-
se del límite superior. En el caso de la aplicación de mayores canti-
dades, 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, co-
mo también en la medicina humana.

La formulación sea explicada en base a los si-
guientes ejemplos:

- 15 a) 500 g de 1-(2-(β -naftiloxi)-etil)-3-metil-pirazolona-(5) se redu-
cen 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 acuo-
sa 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
20 de sodio y se comprime la mezcla como para formar 10 000 pasti-
llas de un contenido de 50 mg de sustancia activa cada una.
- 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 so-
lución con agua hasta 2000 ml. Esta solución es envasada bajo
25 condiciones asépticas en ampallas estériles con un contenido de 5

1 ml y de 50 mg de sustancia activa cada una.

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

5 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, 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:

15

TABLA 1

	verificación en animales sin sustancia activa	animales tratados con el compuesto según la invención (100 mg/kg p. o)
tamaño del trombo en mg, valor medio	115 \pm 12	53 \pm 10
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 ta-

1 activas. Los resultados están indicados en la Tabla 2.

La estreptoquinosa de acción fibrinolítica, después de la inyección intravenosa de $2 \times 10\ 000 \mu/kg$ reduce el peso del trombo dentro de 4 horas de 351 ± 53 hasta $194 \pm 64 \mu g$, vale decir, en -45%. El compuesto según la invención tiene el mismo efecto después de la administración oral de $2 \times 10\ mg/kg$. El peso del trombo es reducido de 288 ± 26 hasta $147 \pm 16 \mu g$, vale decir, en -49%.

TABLA 2

(Efecto trombólítico / rata)

10

	número de animales	peso de trombo μg	diferencia y significación en relación al testigo
--	--------------------	------------------------	---

15

Testigos p. o.	93	288 ± 26	- -
<u>compuesto según invención</u>			
$2 \times 10\ mg/kg$ p. o.	84	147 ± 16	-49%
<u>Testigo i. v.</u>	23	351 ± 53	- -
<u>estreptoquinasa i. v.</u>	21	194 ± 64	-45%
$2 \times 10\ 000\ U/kg$ i. v.			
estreptoquinasa p. o.			ningún efecto

20

Ejemplo 1:

25

8,3 g (0,074 moles) de éster etílico de ácido tetróico fueron calentados conjuntamente con 14,8 g de 2-(β -naftiloxi) etilhidracina en 70 ml de n-butanol durante 8 horas con reflujo.

Luego se concentró la solución de reacción; se recristalizó el residuo sólido dos veces en una mezcla de etanol/dimetilformamida (10:1).

Rendimiento: 45% de la teoría. P.F. = 162-164°C.

5 Ejemplo 2:

Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto según la invención a partir de éster metílico tetrólico y de 2-(β -naftiloxi)-etilhidracina.

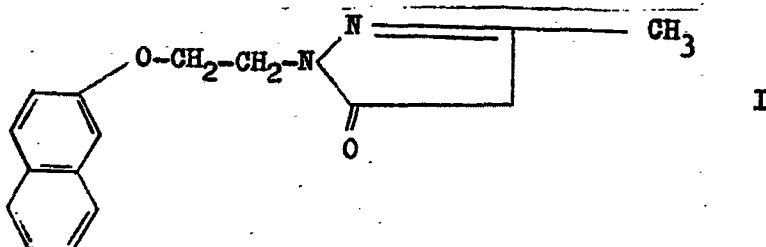
Ejemplo 3:

10 En la reacción de éster bencílico de ácido tetrólico y de 2-(β -naftiloxi)-etilhidracina, con la realización de la reacción de acuerdo con las condiciones del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto según la invención con un rendimiento a aproximadamente un 40%.

15 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.

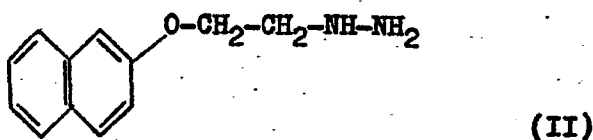
REIVINDICACIONES

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

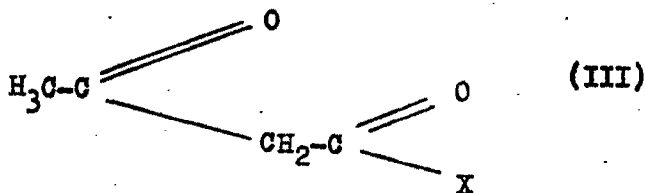


5 caracterizado porque:

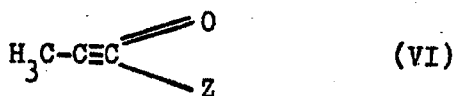
(2-(β-naftiloxi)-etil-hidracina de fórmula II



se hace reaccionar con



10 derivados de ácido tetróxico de fórmula VI



en la cual Z representa un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, amino o alquilamino, eventualmente en presencia de disolventes inertes y de bases inorgánicas u orgánicas, a temperaturas entre 50 y 200°C.

15

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

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

Madrid, - 7 MAR. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

ANTONIO AGUIRRE Y RUBIO
P. Ciudad de Sucesos Dize

