

377689



SECCION TECNICA
COMUNICACION I.P.C.
CLASE Co A 61
SUBCLASE d R

NUMERO 377.689

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 3, Dosho-machi, 4-chome,

Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN COMPUESTO ACILOXIALQUILHETEROCI
CLICO".

Prioridad: Patente japonesa n.º. 21448/1969 del 20-3-1969

ES

-1-

POOR
QUALITY

377689



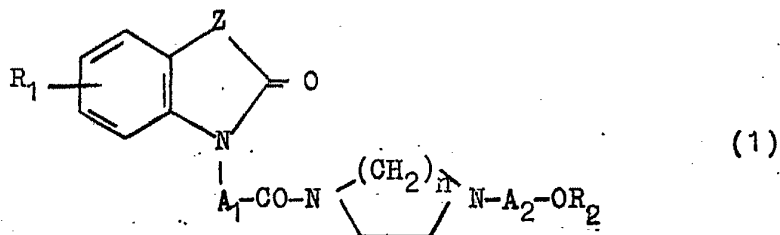
1

Este invento se refiere a compuestos aciloxialquilheterocíclicos, que poseen actividad anti-inflamatoria y a la producción de los mismos.

5

Los compuestos aciloxialquilheterocíclicos del presente invento están representados por la fórmula:

10



15

donde Z es azufre, oxígeno o alquil(inferior)imino (v.g. metilimino, etilimino, etc), cada uno de los radicales A₁ y A₂ es alquileno inferior (v.g. metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, etc) o alquilideno inferior (v.g. etilideno, propilideno, isopropilideno, etc), R₁ es hidrógeno, halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, yodo) o triflúormetilo, R₂ es acilo seleccionado entre el grupo formado por acilo alifático superior (v.g. octanoilo, iso-octanoilo, caproilo, undecanoilo, lauroilo, tridecanoilo, miristoilo, pentadecanoilo, palmitoilo, heptadecanoilo, esteroilo, oleoilo, linoloilo, linolenoilo, nonadecanoilo, araquidoilo, etc), fenilalcanoilo inferior (v.g. fenacetilo, fenilpropionilo, etc) y benzoilo, en el que la porción fenilica puede contener no más de tres sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo), un grupo alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, etc) y un grupo alcoxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, etc) y n es 2 o 3.

20

25

En esta memoria el término "inferior" se refiere a los grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y el

30

POOR QUALITY

377689



1 término "acilo alifático superior" comprende los grupos saturados y no saturados.

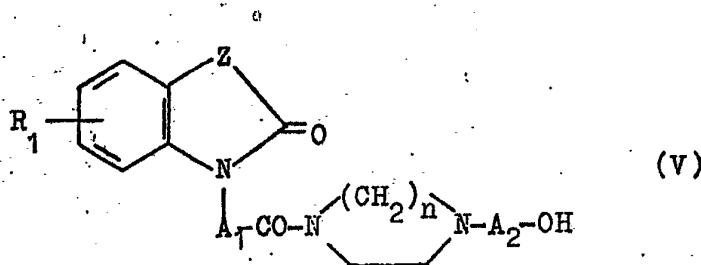
5 Un objeto del presente invento es proporcionar nuevos y útiles compuestos aciloxialquilheterocíclicos y sus sales de adición con ácidos, que poseen actividades anti-inflamatorias, antipirética y analgésica.

Otro objeto del presente invento es proporcionar un procedimiento para la producción de dichos compuestos.

10 Otros objetos de este invento aparecerán más adelante.

De acuerdo con el presente invento, los compuestos (I) pueden ser preparados a partir del compuesto hidroxialquilheterocíclico correspondiente de fórmula:

15



20

donde Z, A₁, A₂, R₁ y n son los definidos anteriormente.

25 El compuesto (V), es sometido a acilación. La acilación puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto (V) o sus sales (v.g. hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, acetato, picrato, citrato, tartrato, etc) con un agente de acilación de fórmula:

30



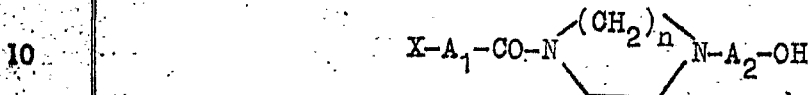
POOR QUALITY

377639



1 donde R₂ es el definido anteriormente o sus derivados reactivos.

5 El compuesto (V) es nuevo y puede ser preparado haciendo reaccionar el correspondiente compuesto heterocíclico condensado (II) con un compuesto 4-hidroxi-
alquil-piperazinilo(o diazepinil)carbonilalquílico de fórmula:



15 donde X, A₁, A₂ y n son los definidos anteriormente, en presencia de un agente de condensación básico.

20 Como ejemplos de derivados reactivos del compuesto (IX) citaremos los haluros de ácido, anhídridos de ácido, amidas de ácido, ésteres de ácido y azidas de ácido, cuyos ejemplos se han mencionado en la anterior amida-
ción. En el caso de utilizar el compuesto (IX) como tal, generalmente es necesario emplear un agente de condensación también ilustrado en la amidación anterior. La reacción se efectúa normalmente en un disolvente inerte (v.g. acetona, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetil-
25 acetamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, dicloruro de etileno, tetrahydrofurano, acetato de etilo, piridina, etc.). La temperatura de reacción varía dentro de amplios límites y depende del compuesto de partida (V), el reactivo (IX), el agente de condensación y el disolvente empleado en la
30 práctica.

377689



1 Como ya se ha dicho, los compuestos (I) son útiles
 como agentes anti-inflamatorios. Algunos de los resultados
 de los ensayos que garantizan esta utilidad se dan más ade-
 lante.

5 Efecto inhibitorio de la inflamación inducida por
 albúmina o carragenina.

 Efecto de la 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazi-
 nil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona.

Método:

10 Unas ratas macho de la variedad Wistar, pesando ca-
 da una de ellas de 150 a 200 g, se dividen en dos grupos.
 Uno de los grupos (10 ratas) recibe por vía oral 1 cc de
 una suspensión de la droga ensayada en solución al 1 % de
 carboximetilcelulosa por cada 100 g de peso corporal (gru-
15 po tratado con la droga); el otro grupo (10 ratas) reciben
 1 cc de solución al 1 % de carboximetilcelulosa sola por
 cada 100 g de peso corporal, en forma similar (grupo de
 control). Una hora después de la administración, se inyecta
 en la pata trasera de los animales, para producir la infla-
20 mación, albúmina de clara de huevo (10 %, 0,1 ml) o carra-
 genina (1 %, 0,1 ml). Se mide el espesor de la pata median-
 te un palmer a intervalos de tiempo variables después de
 la inyección de la sustancia inductora de la inflamación.
 El porcentaje de inflamación y el porcentaje inhibitorio
25 de la inflamación se calculan a partir de las siguientes
 ecuaciones:

$$\text{Porcentaje de inflamación} = \frac{t - T}{T} \times 100 (\%)$$

T: Espesor de la pata antes de administrar la sustancia
 inductora de la inflamación.

30 t: Espesor de la pata a los distintos tiempos después de

377689

- 1 SER 1072



1

haber administrado la sustancia inductora de la inflamación.

$$\text{Porcentaje inhibitorio} = \frac{C - D}{C} \times 100 (\%)$$

5

C: Porcentaje de inflamación en el grupo de control

D: Porcentaje de inflamación en el grupo tratado con la droga.

10

Varias horas después de la inyección de la sustancia inductora de la inflamación (3 horas en el caso de la inyección con albúmina; 4 horas en el caso de la inyección con carragenina), los animales son sacrificados. Se cortan ambas patas traseras y se pesan. El porcentaje de inflamación y el porcentaje inhibitorio de la inflamación se calculan a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Porcentaje de inflamación} = \frac{w - W}{W} \times 100 (\%)$$

15

W: Peso de la pata no inyectada con sustancia inductora de la inflamación

w: Peso de la pata inyectada con sustancia inductora de la inflamación.

20

$$\text{Porcentaje inhibitorio} = \frac{E - F}{E} \times 100 (\%)$$

E: Porcentaje de inflamación en el grupo de control.

F: Porcentaje de inflamación en el grupo tratado con la droga.

Resultados:

25

Los resultados se encuentran en las siguientes Tablas I y II.

30



377689

TABLA I

Inducido por albúmina

Droga ensayada	Dosis (mg/kg)	Porcentaje inhibitorio			
		1 hora	2 horas	3 horas	corde
3-[4-(2-palmitoil oxietil)-1-piperazinicarbonilmetil]	500	21,2	21,2	18,3	40,0
	250	19,6	17,4	9,5	31,6
-5-cloro-2-benzotiazolinona	125	15,7	11,3	7,6	26,2

TABLA II

Inducido por carragenina

Droga ensayada	Dosis (mg/kg)	Porcentaje inhibitorio				
		1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	corde
3-[4-(2-palmitoil oxietil)-1-piperazinicarbonilmetil]	500	29,2	33,9	31,3	29,2	41,3
	250	22,7	26,9	24,4	22,4	27,5
-5-cloro-2-benzotiazolinona	125	15,6	16,9	14,5	12,5	13,8

El compuesto (I) del presente invento puede ser convertido en una sal de adición con ácido (v.g. hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, fosfato, sulfato, acetato, citrato, tartrato, lactato, etc).

El compuesto (I) del presente invento posee actividades antipirética y analgésica, además de su actividad anti-inflamatoria. Entre los compuestos de partida para la producción del compuesto (I), el compuesto (V) también presenta las mismas potentes actividades farmacéuticas. Sin embargo, como el compuesto (V) es de sabor amargo, no es adecuado para preparaciones farmacéuticas para administración oral como polvos, gránulos, píldoras, comprimidos, elixires, jarabes, emulsiones, etc. El presente invento consigue eliminar o reducir el sabor amargo perteneciente al compuesto (V) sin ninguna disminución de la potencia farmacéutica del mismo mediante la presentación del compuesto (I), en el que



377689

1 el grupo hidroxilo del compuesto (V) está cubierto por el grupo acilo.

5 Los compuestos (I) son útiles en el tratamiento de la fiebre, dolor y estados inflamatorios asociados con dolores, fiebre, ardores y/o inflamación.

10 El compuesto (I) puede ser administrado por los métodos convencionales, en los tipos habituales de unidades de dosificación o con los vehículos farmacéuticos normales para producir efectos anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos en personas y animales. Así, puede ser utilizado en forma de preparaciones farmacéuticas, que lo contienen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado para aplicaciones enterales, parenterales o locales. La administración oral mediante el uso de polvos, tabletas, cápsulas o en forma líquida como suspensiones, soluciones o emulsiones, es especialmente ventajosa. Cuando se configura en tabletas, pueden emplearse los agentes convencionales aglutinantes y desintegrantes utilizados en las dosis terapéuticas unidad. Como agentes aglutinantes 15 ilustrativos que pueden ser mencionados citaremos la glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico y talco. Como agentes desintegrantes ilustrativos podemos mencionar el almidón de maíz, queratina, sílice coloidal y almidón de patata. Cuando se 20 administra en forma líquida, pueden utilizarse los vehículos líquidos convencionales.

25 La dosis unidad o cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I) para seres humanos para las aplicaciones terapéuticas del invento puede variar entre amplios límites, por ejemplo entre aproximadamente 0,1 granos 30



377689

1 (0,0066 g) a 25 granos (1,62 g) o más, por ejemplo 50 gra-
nos (3,24 g). El límite superior depende solamente del gra-
do de efecto deseado y de consideraciones económicas. Pa-
5 ra administración oral, es preferible emplear de 1 a 10 gra-
nos aproximadamente (0,065 a 0,65 g) del agente terapéutico
por unidad de dosificación. De los experimentos con anima-
les se deduce que con unas dosis de alrededor de 1 a 10
10 granos (0,065 a 0,65 g), administrados por vía oral 4 ve-
ces al día, se obtiene la dosis diaria preferida. Natural-
mente, la dosis del agente terapéutico particular utiliza-
do puede variar considerablemente, por ejemplo con la edad
del paciente y con el grado del efecto terapéutico deseado.
15 Cada forma de unidad de dosificación de los nuevos compues-
tos terapéuticos puede contener de 5 a 95 % aproximadamen-
te de los nuevos agentes terapéuticos, sobre el peso de la
composición total, siendo el resto los vehículos farmacéuti-
cos convencionales. Por el término vehículo farmacéutico se
entienden los materiales no terapéuticos utilizados normal-
mente con las dosis unidad y comprenden los rellenos, dilu-
20 yentes, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes
y disolventes. Naturalmente, es posible administrar los
nuevos compuestos terapéuticos, es decir los compuestos pu-
ros, sin utilizar un vehículo farmacéutico.

25 Las realizaciones prácticas y actualmente preferi-
das de este invento están mostradas ilustrativamente en los
siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

30 (1) Una solución de 15,0 g de 3-[4-(2-hidroxietyl)-
-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona y
16,6 g de trietilamina en 330 cc de cloroformo seco se man

377689 - 1 SEP 1977



1. tiene a 20°C y se agrega gota a gota, con agitación y a lo
largo de 2 horas, una solución de 34,7 g de cloruro de
palmitoilo en 60 cc de cloroformo seco. La mezcla se agita
5 durante 3 horas más y, una vez terminada la reacción, se
agregan a la misma 100 cc de solución acuosa de hidróxido
sódico al 10 % y 100 cc de agua. La capa de cloroformo se
separa, se lava tres veces con agua y después se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por
destilación y el residuo así obtenido se cristaliza en una
10 mezcla de benceno y bencina de petróleo dando 14,5 g de
3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-
cloro-2-benzotiazolinona en forma de copos incoloros, p.f.
84-86°C.

15. (2) Una solución de 2,0 g de 3-[4-(2-hidroxi-pro-
pil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolino-
na y 1,1 g de trietilamina en 20 cc de cloroformo seco se
mantiene a 15-20°C con agitación. Después se añaden a la
misma gota a gota una solución de 5,9 g de cloruro de pal-
mitoilo en 10 cc de cloroformo seco, a lo largo de 40 minu-
20 tos y la mezcla se agita de nuevo durante 4,5 horas. Una
vez terminada la reacción, se agrega agua a la mezcla de
reacción. Se separa la capa de cloroformo, se lava tres
veces con solución acuosa de carbonato sódico y después
con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El di-
25 solvente se separa por destilación y el residuo se cromatografía
sobre alúmina utilizando acetato de etilo como
desarrollador. El efluente así obtenido se evapora dando
0,9 g de 3-[4-(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil] carbo-
nilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona. Esta sustancia se re-
30 cristaliza en la mezcla de bencina de petróleo y benceno



377689

1 para dar un polvo incoloro con un punto de fusión de 94-95°C.

5 (3) Una solución de 5,0 g de 3-[4-(2-hidroxi-
1-piperazinil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona y
3,89 g de carbonato potásico anhidro en 100 cc de cloroformo seco se mantiene a 20-23°C con agitación y se añade a la misma, gota a gota a lo largo de 55 minutos, una solución de 17,1 g de cloruro de estearoil en 20 cc de cloroformo seco. La mezcla se agita durante siete horas con agi-
10 tación y, una vez terminada la reacción, se separa la capa de cloroformo, se lava con agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida dando 8,3 g de un aceite. La solución bencénica del aceite se somete a cromatografía en columna de alúmina dando 5,9 g de un aceite. Se cris-
15 taliza el aceite así obtenido y estos cristales se recristalizan en bencina de petróleo cuatro veces dando 3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperazinil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona en forma de cristales cerosos incoloros con un punto de fusión de 74-76°C.

20 (4) Una solución de 20,0 g de 3-[4-(2-hidroxi-
etil)-1-piperazinil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona y 8,85 g de piridina en 250 cc de cloroformo seco se mantiene a 15-20°C con agitación. A esta solución se añade
25 gota a gota otra solución de 34,7 g de cloruro de fenil acetilo en 30 cc de cloroformo seco, a lo largo de 1 hora y la mezcla se agita durante 3,1 horas a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se agrega a la mezcla de reacción una solución acuosa de carbonato sódico. Se
30 separa la capa de cloroformo, se lava con carbonato sódico



377689

1 y se extrae con ácido clorhídrico al 10 %. La capa de ácido
clorhídrico se deja en reposo durante la noche y los cris-
tales precipitados se recogen por filtración y después se re-
cristalizan en etanol dando hidrocioruro de 3-[4-(2-fenilace-
5 toxietyl)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazol-
linona en forma de copos incoloros con un punto de fusión
de 206-207°C.

(5) Una mezcla de 2,0 g de 3-[4-(2-hidroxipropil)-
-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona y
10 0,55 g de trietilamina en 20 cc de cloroformo seco se mantie-
ne a 20-25°C con agitación. A la misma se añade gota a gota
una solución de 1,01 g de cloruro de fenilacetilo en 10 cc
de cloroformo seco y la mezcla se agita durante 4 horas a la
temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se agre-
15 ga agua a la mezcla de reacción. Se separa la capa de cloro-
formo, se lava con hidróxido sódico diluido, agua, ácido
clorhídrico diluido y agua por este orden y se seca sobre
sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por des-
tilación y el aceite residual se somete a una cromatografía
20 con alúmina-benceno. El efluente se condensa dando 0,4 g de
un aceite al que se agrega ácido clorhídrico etanólico. Los
cristales precipitados se recogen por filtración y se re-
cristalizan en solución acuosa de etanol dando hidrocioruro
de 3-[4-(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-
25 5-cloro-2-benzotiazolinona en forma de polvo incoloro con
un punto de fusión de 250°C (desc.).

(6) Una mezcla de 1,0 g de 3-[4-(2-hidroxietil)-
1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona,
0,7 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y 2,0 g de car-
bonato potásico anhidro en 20 cc de dimetilformamida se agi-
30

377689 - 1



1 ta a la temperatura ambiente durante 17 horas. Una vez ter-
minada la reacción, la mezcla de reacción se vierte sobre
agua y se extrae con cloroformo. Se seca el extracto y el
disolvente se separa por destilación y se cromatografía el re-
5 siduo sobre alúmina utilizando acetato de etilo como desa-
rrollador. El efluente así obtenido se evapora y el residuo
se disuelve en una pequeña cantidad de etanol seco y se soli-
difica mediante la adición de una solución etérea de ácido
maleico. Los cristales precipitados se recristalizan en eta-
10 nol seco dando 0,3 g de maleato de 3-[4-(2-(3,4,5-trimetoxi-
benzoiloxi)etil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-ben-
zotiazolinona con un punto de fusión de 123-130°C (desc.).

(7) Una mezcla de 1,0 g de 3-[4-(2-hidroxi)etil)-1-
piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzoxazolinona, 0,89 g
18 de cloruro de palmitoilo, 0,41 g de carbonato potásico y
0,5 cc de dimetilformamida seca se agita durante 3 horas.
Una vez terminada la reacción, se agregan acetato de etilo
y agua a la mezcla de reacción. La fracción de acetato de
etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico
20 anhidro. El disolvente se separa por destilación dando 1,2 g
de 3-[4-(2-palmitoiloxi)etil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-
cloro-2-benzoxazolinona. Esta sustancia se recristaliza en
bencina de petróleo dando un polvo incoloro con un punto de
fusión de 72-74°C.

25 (8) A una solución de 0,35 g de 3-metil-6-cloro-1-
[4-(2-hidroxi)etil)-1-piperazinil] carbonilmetil-2-bencimida-
zolinona en 7 cc de dimetilacetamida se añaden 0,3 g de car-
bonato potásico. A la mezcla se añade después una solución
de 0,3 g de cloruro de palmitoilo en 3 cc de dimetilforma-
30 mida. La mezcla así obtenida se agita durante 2 horas a la

377689

- 1



1 temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se
vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo y se ex-
trae varias veces con acetato de etilo. El extracto se lava
suficientemente con agua y se seca. El disolvente se sepa-
5 ra por destilación y el residuo se recristaliza en una mez-
cla de benceno y n-hexano dando 0,25 g de 3-metil-6-cloro-
1-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-2-ben-
cimidazolinona con un punto de fusión de 97-98°C.

10 (9) Se preparan 0,5 g de 3-[4-(2-lauroiloxietil)-1-
piperazinil]-carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, que
es un aceite, de forma prácticamente igual a la descrita
anteriormente haciendo reaccionar 0,72 g de 3-[4-(2-hidro-
xietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazoli-
nona con 0,44 g de cloruro de lauroilo. Esta sustancia se
15 convierte por el método convencional en el maleato que for-
ma unos cristales incoloros con un punto de fusión de
168-171°C.

20 (10) Se preparan 0,5 g de 3-[4-(2-linoloiloxietil)-1-
piperazinil]-carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, que
es un aceite, de forma prácticamente igual a la descrita,
haciendo reaccionar 0,74 g de 3-[4-(2-hidroxietil)-1-pipe-
razinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona con 0,8 g
de cloruro de linoloilo. El maleato forma cristales incolo-
ros con un punto de fusión de 150-152°C (desc.).

25 (11) Se preparan 0,8 g de 3-[4-(2-lauroiloxipropil)-
1-piperazinil]-carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona,
que es un aceite, de forma prácticamente igual a la descri-
ta, haciendo reaccionar 0,9 g de 3-[4-(2-hidroxipropil)-1-
piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona con
30 0,64 g de cloruro de lauroilo. El maleato funde a 162-165°C.



377689

1 (12) Se prepara 3-[4-(2-linoloiloxipropil)-1-piperazini]
-carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, que es
un aceite, de forma prácticamente igual a la descrita, ha-
ciendo reaccionar 0,9 g de 3-[4-(2-hidroxipropil)-1-piper-
5 razinil]-carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona con 0,8 g
de cloruro de linoloilo. El maleato forma unos cristales
incoloros con un punto de fusión de 147-149°C (desc.).

10 (13) Se preparan 1,3 g de 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-
1-piperazinil]-carbonilmetil-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona,
cristales incoloros que funden a 98-99°C recristaliza-
dos de bencina de petróleo, haciendo reaccionar 1,5 g
de 3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-carbonilmetil-5-tri-
15 fluórmetil-2-benzotiazolinona con 0,71 g de cloruro de pal-
mitoilo.

20 (14) Se preparan 1,5 g de 3-[4-(2-estearoiloxietil)-
1-piperazinil]-carbonilmetil-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona,
cristales incoloros que funden a 95-96°C recristaliza-
dos de acetato de etilo, haciendo reaccionar 1,0 g de
3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-carbonilmetil-5-trifluór-
20 metil-2-benzotiazolinona con 0,78 g de cloruro de estearoilo.

EJEMPLO 2

25 (1) A una solución de 1,5 g de 3-(1-piperazinilcarbo-
nilmetil)-5-cloro-2-benzotiazolinona en 15 cc de dimetilfor-
mamida se agrega una solución de 1,8 g de bromuro de 2-pal-
mitoiloxietilo y 1,5 g de carbonato potásico en 5 cc de di-
metilformamida y la mezcla se agita durante 40 horas a la
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte so-
bre agua de hielo y se extrae repetidamente con acetato de
etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se
30 seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se sepa

377689-



1

ra por destilación y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de etilo como desarrollador. El efluente así obtenido se evapora dando 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona. Esta sustancia se recristaliza en la mezcla de bencina de petróleo y benceno dando unos copos incoloros con un punto de fusión de 84-86°C.

5

10

De forma prácticamente igual a la descrita, pueden prepararse los siguientes compuestos:

3-[4-(2-lauroiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, cristales incoloros, p.f. 168-171°C;

15

3-[4-(2-linoloiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales incoloros, p.f. 150-152°C (desc.);

3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, cristales céreos, p.f. 74-76°C.;

20

3-[4-(2-lauroiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, p.f. 162-165°C;

3-[4-(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, polvo incoloro, p.f. 94-95°C;

25

3-[4-(2-linoloiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales incoloros, p.f. 147-149°C (desc.);

30

3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzoxazolinona; maleato, polvo incoloro, p.f. 72-74°C;

377689



1 3-metil-6-cloro-1-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-2-benzimidazolinona, p.f. 97-98°C;

5 3-[4-(2-fenilacetoxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, copos incoloros, p.f. 206-207°C;

3-[4-(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, hidrocioruro, polvo incoloro, p.f. 250°C (desc.);

10 3-[4-(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, p.f. 123-130°C (desc.);

3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-trifluormetil-2-benzotiazolinona, cristales incoloros, p.f. 98-99°C;

15 3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-trifluormetil-2-benzotiazolinona, cristales incoloros, p.f. 95-96°C.

EJEMPLO 3

20 (1) A una solución de 1,3 g de cloruro de 5-cloro-2-oxo-3-benzotiazolinilacetilo y 1,3 g de carbonato potásico en 26 cc de dimetilformamida se añade una solución de 2,0 g de palmitoiloxietilpiperazina en 5 cc de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente y, una vez terminada la reacción, la mezcla de
25 reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae repetidamente con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por destilación y el residuo así obtenido se disuelve en acetato de etilo y se
30 cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de etilo pa



377689

- 1 SEP 1972

1 ra dar 0,7 g de 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 84-86°C.

5 Prácticamente en la forma descrita, pueden prepararse los siguientes compuestos:

3-[4-(2-lauroiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, cristales incoloros, p.f. 168-171°C;

10 3-[4-(2-linoloiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales incoloros, p.f. 150-152°C (desc.);

3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, cristales cerosos, p.f. 74-76°C;

15 3-[4-(2-lauroiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, p.f. 162-165°C;

3-[4-(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, polvo incoloro, p.f. 94-95°C;

20 3-[4-(2-linoloiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales incoloros, p.f. 147-149°C (desc.);

25 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzoxazolinona; maleato, polvo incoloro, p.f. 72-74°C;

3-metil-6-cloro-1-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-2-bencimidazolinona, p.f. 97-98°C;

30 3-[4-(2-fenilacetoxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, copos incoloros, p.f. 206-207°C;

377 689



1 3-[4-(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil]carbonil-
metil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, polvo inco-
loro, p.f. 250°C (desc.);

8 3-[4-(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-1-pipera-
ziniil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato,
p.f. 123-130°C (desc.);

 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperaziniil]carbonilme-
til-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona, cristales incoló-
ros, p.f. 98-99°C;

10 3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperaziniil]carbonilme-
til-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona, cristales incoló-
ros, p.f. 95-96°C.

EJEMPLO 4

15 (1) A una solución de 0,93 g de 5-clorobenzotiazolo-
linona en 20 cc de acetona seca se añaden 0,5 g de carbona-
to potásico y 2,1 g de 1-cloroacetil-4-(2-palmitoiloxietil)
piperazina. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas
con agitación y la mezcla de reacción se filtra, destilando
20 el filtrado. Al residuo se agrega agua y la mezcla acuosa
se extrae con acetato de etilo. El disolvente se separa por
destilación y el residuo así obtenido se cromatografía so-
bre alúmina empleando acetato de etilo para dar 0,1 g de
3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperaziniil]carbonilmetil-5-clo-
ro-2-benzotiazolinona, cristales incoloros, p.f. 84-86°C.

25 Prácticamente en la forma descrita, pueden preparar
se los siguientes compuestos:

 3-[4-(2-lauroiloxietil)-1-piperaziniil]carbonilmetil-
5-cloro-2-benzotiazolinona, maleato, cristales incoloros,
p.f. 168-171°C;

30 3-[4-(2-lincoloiloxietil)-1-piperaziniil]carbonilme-



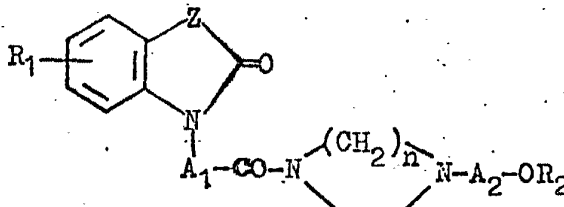
377689

- 1 til-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales
incoloros, p.f. 150-152°C (desc.);
3-[4-(2-estearoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilme-
5 til-5-cloro-2-benzotiazolinona, cristales ceros, p.f. 74-
76°C;
3-[4-(2-lauroiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilme-
til-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, p.f. 162-165°C;
3-[4-(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil] carbonil-
10 metil-5-cloro-2-benzotiazolinona, polvo incoloro, p.f. 94-
95°C;
3-[4-(2-linoloiloxipropil)-1-piperazinil] carbonilme-
til-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales
incoloros, p.f. 147-149°C (desc.);
3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilme-
15 til-5-cloro-2-benzoxazolinona; maleato, polvo incoloro, p.
f. 72-74°C;
3-metil-6-cloro-1-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-pipera-
zinil] carbonilmetil-2-bencimidazolinona, p.f. 97-98°C;
3-[4-(2-fenilacetoxietil)-1-piperazinil] carbonilme-
20 til-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, copos incolo-
ros, p.f. 206-207°C;
3-[4-(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil] carbonil-
metil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, polvo inco-
loro, p.f. 250°C (desc.);
25 3-[4-(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-1-pipera-
zinil] carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato,
p.f. 123-130°C (desc.);
3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilme-
til-5-trifluormetil-2-benzotiazolinona, cristales incoloros,
30 p.f. 98-99°C;

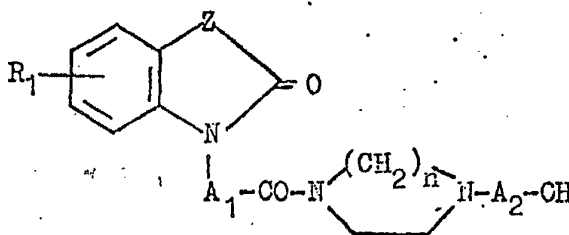


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto aciloxialquilheterociclico de fórmula:



10 donde Z es azufre, oxígeno o alquil(inferior)imino, cada uno de los grupos A₁ y A₂ es alquileno inferior o alquili-
deno inferior, R₁ es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo, R₂ es acilo seleccionado entre el grupo formado por aci-
lo alifático superior, fenilalcanofilo inferior o benzoilo en el
15 que la porción fenilo puede llevar no más de 3 átomos de halógeno, grupos alquilo inferior y/o grupos alcoxilo in-
ferior y n es 2 ó 3, y sus sales de adición con ácidos;
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula:



25 donde Z, A₁, A₂, R₁ y n son los definidos anteriormente, o sus sales, con un agente de acilación de fórmula:



donde R₂ es el definido anteriormente, o sus derivados reactivos,

30 después de lo cual el compuesto resultante es opcionalmen-

377689



1972

1 te convertido en una de las sales de adición con ácido del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado reactivo del agente de acilación es el
5 cloruro de ácido.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
10 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO ACILOXI-ALQUILHETEROCICLICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veintitrés páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de marzo de 1970.

BERNARDO JUNGRIA

P.D.

15

20

25

30