

Int. Cl. C07D / A61K



Nº 406.296

406296

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE PRINCIPAL
Nº 377.689 DEL 18-3-1.970.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...ª

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 nº 21448/1969 del 20-3-69

RJ.

406296-6

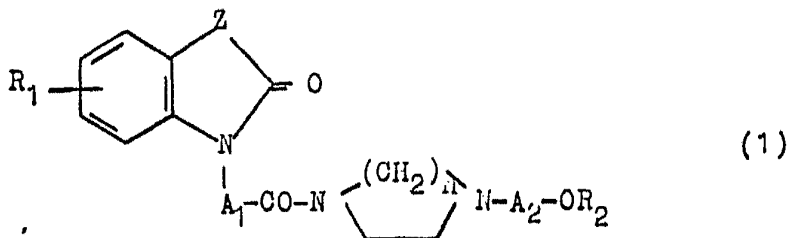


1

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

5

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



10

15

20

25

30

donde Z es azufre, oxígeno o alquil(inferior)imino (v.g. metilimino, etilimino, etc.), cada uno de los radicales A₁ y A₂ es alquileo inferior (v.g. metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, etc.) o alquideno inferior (v.g. etilideno, propilideno, isopropilideno, etc.), R₁ es hidrógeno, halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo yodo) o trifluórmtilo, R₂ es acilo seleccionado entre el grupo formado por acilo alifático superior (v.g. octanoílo, isoctanoílo, caproílo, undecanoílo, lauroílo, tridecanoílo, miristoílo, pentadecanoílo, palmitoílo, heptadecanoílo, esteroílo, oleoílo, linoloílo, linolenoílo, nonadecanoílo, araquidoílo, etc), fenilalcanoílo inferior (v.g. fenacetilo, fenilpropionilo, etc) y benzoílo, en el que la porción fenílica 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.

En esta memoria el término "inferior" se refiere a -



406296

1 los grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y el -
término "acilo alifático superior" comprende los grupos sa-
turados y no saturados.

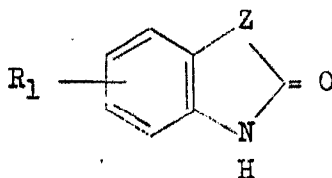
5 Un objeto del presente invento es proporcionar nuevos
y útiles compuestos aciloxialquilheterocíclicos y sus sa-
les de adición con ácidos, que poseen actividades anti-in-
flamatorias, antipirética y analgésica.

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 heterocí-
clico correspondiente de fórmula:

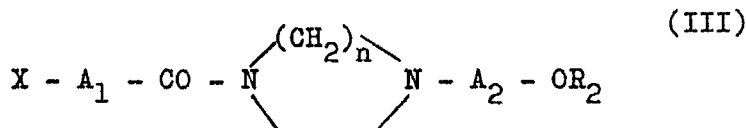
15



20

El compuesto (II) es sometido a N sustitución. La N
sustitución puede efectuarse haciendo reaccionar el com-
puesto (II) (J. Pharm. Soc. Japan, 77,349(1957)) o sus sa-
les metálicas (v.g. sales sódicas, potásicas, cálcicas, -
etc.) con un compuesto de carbamoilo de fórmula:

25



30

donde X es un residuo de ácido (v.g. cloruro, bromuro, yo-
duro, sulfato de metilo, sulfato de etilo, benceno-sulfona-
to, toluenosulfonato, metilcarbamato, etilcarbamato, etc.)

406296



1 A₁, A₂ y R₂ son los definidos anteriormente.

5 Esta reacción es generalmente efectuada en un disolvente inerte (ej. benceno, tolueno, éter, metanol, etanol, dimetilformida, etc.). En el caso de emplear el compuesto
10 (II) como tal, es preferible emplear un agente condensador básico, del cual son ejemplos los hidróxidos de álcali (ej. hidróxido de sodio, de potasio, etc.), carbonato de álcali (ej. carbonato de sodio, de potasio, etc.) alcóxido de álcali (ej. metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, etc.) hidruro de álcali (ej. hidruro de sodio, potásico, etc.) amida de álcali (ej. amido de sodio, de potasio, de litio, etc.) y similares.

15 La temperatura de reacción depende del compuesto (II) de partida, el reactivo (III), el agente de condensación y el disolvente empleado en la práctica.

20 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 adelante.

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

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

Método:

30 Unas ratas macho de la variedad Wistar, pesando cada 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 (grupo tratado con la droga); el otro grupo (10 ratas) reciben



406296

1 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 inyec
 ta en la pata trasera de los animales, para producir la -
 5 inflamación, albúmina de clara de huevo (10 %, 0,1 ml) o
 carragenina (1 %, 0,1 ml). Se mide el espesor de la pata
 mediante un palmer a intervalos de tiempo variables des-
 pués de la inyección de la sustancia inductora de la infla
 mación.

10 El porcentaje de inflamación y el porcentaje inhibitorio
 de la inflamación se calculan a partir de las siguientes
 ecuaciones:

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

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

t: Espesor de la pata a los distintos tiempos después de
 haber administrado la sustancia inductora de la inflama
 ción.

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

20 C: Porcentaje de inflamación en el grupo de control

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

25 Varias horas después de la inyección de la sustancia
 inductora de la inflamación (3 horas en el caso de la in-
 yección 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 inflama
 30 ción y el porcentaje inhibitorio de la inflamación se cal



406296

culan a partir de las siguientes ecuaciones:

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

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.

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

E: Porcentaje de inflamación en el grupo de control.

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

Resultados:

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

TABLA I

Inducido por albúmina

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

TABLA II

Inducido por carragenina

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

El compuesto (I) del presente invento puede ser con-

406296



1 vertido en una sal de adición con ácido (v.g. hidrocioruro,
hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, fosfato, sulfato, acetato,
cittrato, tartrato, lactato, etc.).

5 El compuesto (I) del presente invento posee actividades
antipirética y analgésica, además de su actividad anti-
inflamatoria.

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
15 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
20 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 ilustrativos que pueden ser
mencionados citaremos -
25 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 administra en forma líquida, pueden utilizarse los -
30 vehículos líquidos convencionales.



406296

1 La dosis unidad o cantidad terapéuticamente efectiva
del compuesto (I) para seres humanos para las aplicaciones
terapéuticas del invento puede variar entre amplios lími--
tes, por ejemplo entre aproximadamente 0,1 granos (0,0066
5 g) a 25 granos (1,62 g) o más, por ejemplo 50 granos (3,24
g). El límite superior depende solamente del grano de efec-
to deseado y de consideraciones económicas. Para adminis-
tración oral, es preferible emplear de 1 a 10 granos apro-
ximadamente (0,065 a 0,65 g) del agente terapéutico por -
10 unidad de dosificación. De los experimentos con animales
se deduce que con unas dosis de alrededor de 1 a 10 granos
(0,065 a 0,65 g), administrados por vía oral 4 veces al -
día, se obtiene la dosis diaria preferida. Naturalmente, -
la dosis del agente terapéutico particular utilizado puede
13 variar considerablemente, por ejemplo con la edad del pa--
ciente y con el grado del efecto terapéutico deseado. Cada
forma de unidad de dosificación de los nuevos compuestos
terapéuticos puede contener de 5 a 95 % aproximadamente de
los nuevos agentes terapéuticos, sobre el peso de la com-
20 posición total, siendo el resto los vehículos farmaceúti-
cos convencionales. Por el término vehículo farmaceúutico se
entienden los materiales no terapéuticos utilizados normal-
mente con las dosis unidad y comprenden los rellenos, dilu-
yentes, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes
25 y disolventes. Naturalmente es posible administrar los nue-
vos compuestos terapéuticos, es decir los compuestos puros,
sin utilizar un vehículo farmaceúutico.

30 Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de este invento están mostradas ilustrativamente en los si-
guientes ejemplos.



406296

EJEMPLO 1

1

(1) A una solución de 0,93 g de 5-clorobenzotiazolino
na en 20 cc de acetona seca se añaden 0,5 g de carbonato -
potásico y 2,1 g de 1-cloroacetil-4-(2-palmitoiloxietil) -
5 piperazina. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas
con agitación y la mezcla de reacción se filtra, destilan-
do el filtrado. Al residuo se agrega agua y la mezcla acuo-
sa se extrae con acetato de etilo. El disolvente se separa
por destilación y el residuo así obtenido se cromatografía
10 sobre alúmina empleando acetato de etilo para dar 0,1 g de
3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-clo-
ro-2-benzotiazolinona, cristales incoloros, p.f. 84-86°C.

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

15

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

20

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

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

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

25

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

30

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



406296

1

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

5

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

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

10

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

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

15

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

20

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

En resumen, la Patente de Invención que se solicita - deberá recaer sobre las siguientes:

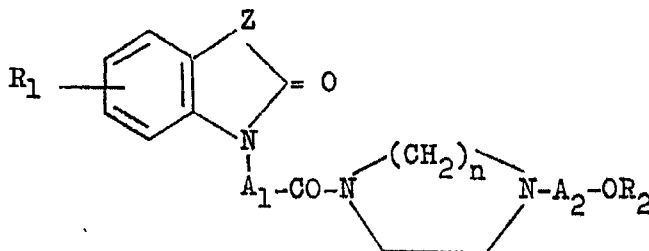
REIVINDICACIONES

25

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

Rey

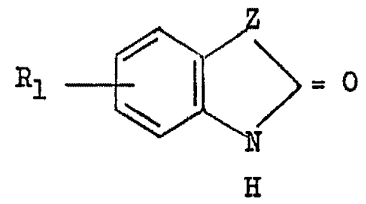
30





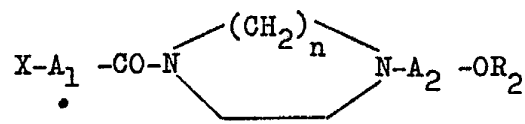
1
5
10

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 acilo alifático superior, fenilalcanoílo inferior o benzoílo en el que la porción fenilo puede llevar no más de 3 átomos de halógeno, grupos alquilo inferior y/o grupos alcoxilo inferior y n es 2 ó 3, y sus sales de adición con ácidos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compues to de fórmula:



15

donde Z y R₁ son los definidos anteriormente o sus sales metálicas con un compuesto de carbamoílo de fórmula:



20

donde X es un resto ácido y A₁, A₂, R₂ y n son los defini dos anteriormente.

25

Con lo que el compuesto que resulta se convierte op cionalmente en la sal de adición del ácido del mismo.

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

Rey

30

Todo conforme, queda descrito y reivindicado en la -

406296



1

presente Memoria descriptiva que consta de doce páginas me
canografiadas.

Madrid, 1 de Septiembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30