

406297

Int. Cl. C07D//A61K



Número 406.297

(Como divisional de la solicitud de patente número 377689 del 18-3-70).

## 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, Japón

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

Prioridad: Patente japonesa n.21448/69 del 20-3-69

RM

POOR  
QUALITY



406297

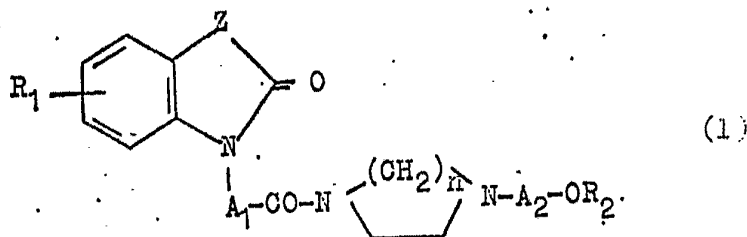
26

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

20

25

30

donde Z es azufre, oxígeno o alquil (inferior) imino (v.g. metilimino, etilimino, etc), cada uno de los radicales A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es alquileno inferior (v.g. metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, etc) o alquilideno inferior (v.g. etilideno, propilideno, isopropilideno, etc), R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, yodo) o trifluórmétilo, R<sub>2</sub> es acilo seleccionado entre el grupo formado por acilo alifático superior (v.g. octanoílo, iso-octanoílo, 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 alcóxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, etc) y n es 2 o 3.

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

406297



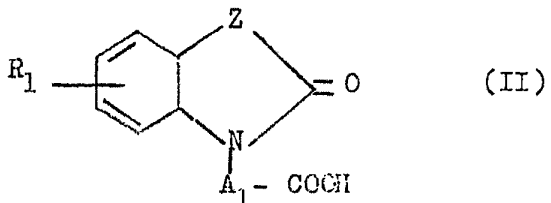
1 bono y el término "acilo alifático superior" comprende los grupos saturados y no saturados.

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.

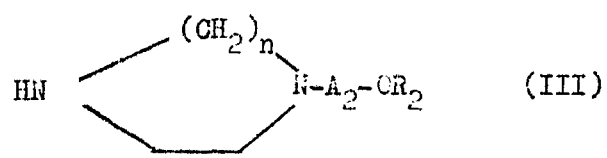
Otro objeto del presente invento es proporcionar un procedimiento para la producción de dichos compuestos.

Otros objetos de este invento aparecerán más adelante.

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



El compuesto (II) es sometido a amidación. La amidación puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto (II) (Patente Británica nº 862.226) o sus derivados reactivos con una amina de fórmula:



donde A<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, y n se han definido anteriormente o su sal (e.j. hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, picrato, tartra



6

406297

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

to, etc.).

Son ejemplos de derivados reactivos del compuesto (II) los haluros de ácido (v.g. cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc), los anhídridos de ácido (v.g. anhídrido de ácido alquilfosfónico, anhídrido de ácido carboxílico aromático, etc), amidas de ácido (v.g. amida de ácido con imidazol, amida de ácido con imidazol 4-sustituído, etc), ésteres de ácido (v.g. éster metílico, éster etílico, éster cianometílico, éster p-nitrofenílico, etc) y azida de ácido. En el caso de utilizar el compuesto (II) como tal, normalmente es necesario emplear un agente de condensación. Son ejemplos de agentes de condensación la N, N'-diciclohexilcarbodi-imida, ácido polifosfórico, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, etc. La reacción se efectúa normalmente en un disolvente inerte (v.g. acetona, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, dicloruro de etileno, tetrahidrofuranó, acetato de etilo, piridina, etc). Si es necesario, puede encontrarse presente en la reacción una sustancia básica (v.g. carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, trialquilamina, piridina, etc). La temperatura de reacción varía entre amplios límites. La reacción se efectúa normalmente con refrigeración o a la temperatura ambiente.

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.

Efecto inhibitorio de la inflamación inducida por albúmina o carragenina.

406297



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

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

Método:

Una 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 lcc 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 lcc de solución al 1% de carboximetilcelulosa sola por cada 100 gramos 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 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 después de la inyección de la sustancia inductora de la inflamación. El porcentaje de inflamación y el porcentaje inhibitorio de la inflamación se calculan a partir de las siguientes ecuaciones:

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

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 inflamación.

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

C: Porcentaje de inflamación en el grupo de control

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



406297

1

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:

5

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

10

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.

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

15

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.

20

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>cuarta</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

25

30



406297

1

TABLA II

Inducido por carragenina

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

5

10

15

20

25

30

El compuesto (I) del presente invento puede ser convertido en una sal de adición con ácido (v.g. hidrocloreto, 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.

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

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 do

406297



1 sis terapéuticas unidad. Como agentes aglutinantes ilustra-  
tivos que pueden ser mencionados citaremos la glucosa, lac-  
tosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, -  
5 trisilicato magnésico y talco. Como agentes desintegrantes  
ilustrativos podemos mencionar el almidón de maíz, querati-  
na, sílice coolidal y almidón de patata. Cuando se adminis-  
tra en forma líquida, pueden utilizarse los vehículos líqui-  
dos convencionales.

10 La dosis unidad o cantidad terapéuticamen-  
te efectiva del compuesto (I) para seres humanos para las -  
aplicaciones terapéuticas del invento pueden variar entre  
amplios límites, por ejemplo entre aproximadamente 0,1 gra-  
nos (0,0066 g) a 25 granos (1,62 g) o más, por ejemplo 50  
15 granos (3,24 g). El límite superior depende solamente del  
grado de efecto deseado y de consideraciones económicas. Pa-  
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-  
20 les se deduce que con unas dosis de alrededor de 1 a 10 gra-  
nos (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  
variar considerablemente, por ejemplo con la edad del pacien-  
25 te y con el grado del efecto terapéutico deseado. Cada forma  
de unidad de dosificación de los nuevos compuestos terapéu-  
ticos puede contener de 5 a 95% aproximadamente de los nue-  
vos agentes terapéuticos, sobre el peso de la composición -  
total, siendo el resto los vehículos farmacéuticos conven-  
30 cionales. Por el término vehículo farmacéutico se entienden  
los materiales no terapéuticos utilizados normalmente con

406297



1 las dosis unidad y comprenden los rellenos, diluyentes,  
aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y disol-  
ventes. Naturalmente, es posible administrar los nuevos com-  
puestos terapéuticos, es decir los compuestos puros, sin -  
5 utilizar un vehículo farmacéutico.

Las realizaciones prácticas y actualmente  
preferidas de este invento están mostradas ilustrativamente  
en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

10 (1) A una solución de 1,3 g de cloruro de  
5-cloro-2-oxo-3-benzotiazolinilacetilo y 1,3 g de carbona-  
to potásico en 26 cc de dimetilformamida se añade una solu-  
ción de 2,0 g de palmitoiloxietilpiperazina en 5 cc de di-  
metilformamida. La mezcla se agita durante 5 horas a la tem-  
13 peratura ambiente y, una vez terminada la reacción, la mez-  
cla de 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 mag-  
nésico anhidro. El disolvente se separa por destilación y  
18 el residuo así obtenido se disuelve en acetato de etilo y  
se cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de etilo  
20 para dar 0,7 g de 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil]car-  
bonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona en forma de cristales  
incoloros, con un punto de fusión de 84-86° C.

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

30 3-[4-(2-lauroiloxietil)-1-piperazinil]car-  
bonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, cristales  
incoloros, p.f. 168-171°C;

406297



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

5 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;

10 3-[4-(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil]  
carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, polvo incolor,  
p.f. 94-95°C;

15 3-[4-(2-linoloiloxipropil)-1-piperazinil]  
carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato,  
cristales incoloros, p.f. 147-149°C (desc.);

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

20 3-metil-6-cloro-1-[4-(2-palmitoiloxietil)-  
1-piperazinil]carbonilmetil-2-bencimidazolinona, p.f. 97-98°C;

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

25 3-[4-(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil]  
carbonil-metil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro,  
polvo incoloro, p.f. 250°C (desc.);

30 3-[4-(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-  
1-piperazinil]carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; ma-  
leato, p.f. 123-130°C (desc.);

406297



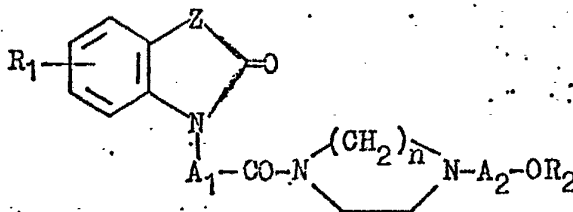
1 3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil]  
carbonilmetil-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona, crista-  
les incoloros, p.f. 98-99°C;

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

En resumen la Patente de Invención que se  
solicita recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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



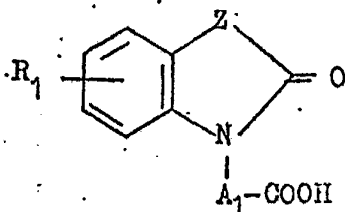
15  
20 donde Z es azufre, oxígeno o alquil(inferior)imino, cada  
uno de los grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es alquileo inferior o alquili-  
deno inferior, R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno o trifluórmetil,  
R<sub>2</sub> es acilo seleccionado entre el grupo formado por acilo  
alifático superior, fenilalcanoilo inferior o benzoilo en  
el que la porción fenilo puede llevar no más de 3 átomos -  
25 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:

*pe*



406297

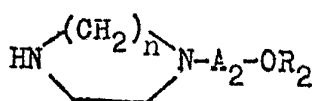
1



5

donde Z, A<sub>1</sub> y R<sub>1</sub> son los definidos anteriormente, o sus derivados reactivos, con una amina de fórmula:

10



donde A<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> y n son los definidos anteriormente, o sus sales. Con lo que el compuesto resultante se convierte opcionalmente en la sal de adición del ácido del mismo.

15

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

20

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

Madrid, 1 de setiembre de 1972

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

25

30

*Reg*