

406298



Int. Cl.² C07D//A61K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
Nº 377.689 del 18-3-70.-

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

No. 406.298

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 ACILOXIAIQUILHETEROCICLICO.

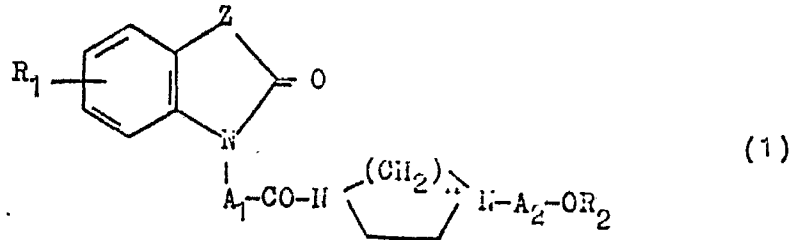
Prioridad: Patente japonesa nº 21448/1969 del 20.3.69

406298



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 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),
15 R₁ es hidrógeno, halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, yodo) o trifluórmétilo, R₂ es acilo seleccionado entre el grupo formado por acilo alifático superior (v.g. octanoílo, iso-octanoílo, caproílo, undecanoílo, lauroílo, tridecanoílo, miristoílo, pentadecanoílo, palmitoílo, heptadecanoílo, -
20 esteroílo, oleoílo, linoloílo, linolenoílo, monadecanoílo, araquidoílo, etc), fenilalcanoílo inferior (v.g. fenacetilo, fenilpropionilo, etc) y venzoílo, en el que la porción fenílica puede contener no más de tres sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno -
25 (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 ó 3.

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



406298

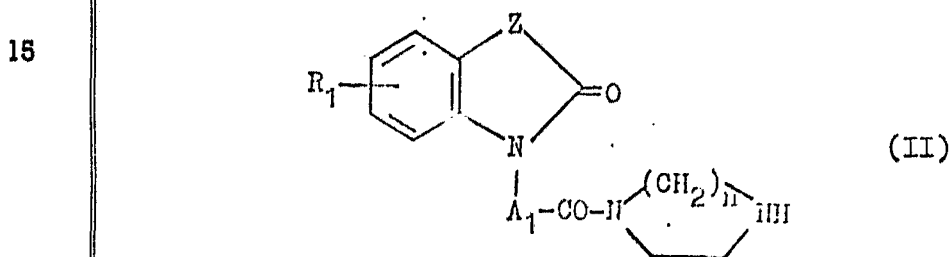
1 término "acilo alifático superior" comprende los grupos - saturados y no saturados.

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 heterocíclico correspondiente de fórmula:



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

El compuesto (II), es sometido a N-aciloxialquilación. La N-aciloxialquilación puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un compuesto aciloxialquílico de fórmula:



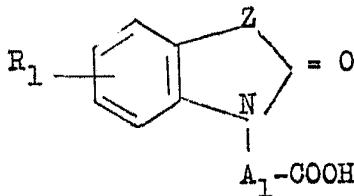
donde X, es un resto de un ácido (v.g. cloro, bromo, yodo, metilsulfato, etilsulfato, benzosulfonato, toluensulfonato, metilcarbamato, etilcarbamato, etc), y A₂ y R₂ son los definidos anteriormente.

30 El compuesto (III) puede prepararse haciendo reaccio



406298

1 nar el correspondiente compuesto carboxialquílico de fórmula:
5



10 donde Z, A₁ y R₁ son los definidos anteriormente, con piperazina y homopiperazinilo en presencia del agente de condensación mencionado en la amidación anterior. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte (v.g. metanol, etanol, éter, benceno, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc), si es necesario en presencia del agente de condensación básico como se ha mencionado en la N-sustitución anterior. La temperatura de reacción depende del compuesto de partida (II), del reactivo (III), del agente de condensación básico y del disolvente empleado en la práctica y la temperatura de reacción varía entre la ambiente y aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

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.

406298



1 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 gr. de peso corporal (gru
5 po tratado con la droga); el otro grupo (10 ratas) reciben
1 cc. de solución al 1 % de carboximetilcelulosa sola por
cada 100 gr. de peso corporal, en forma similar (grupo de
control). Una hora despues de la administración, se inyecta
10 en la pata trasera de los animales, para producir la infla-
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 despues 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 -
15 ecuaciones:

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

T: Espesor de la pata antes de administrar la sustancia in-
ductora de la inflamación .

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

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

C: Porcentaje de inflamación en el grupo de control

25 D: Porcentaje de inflamación en el grupo tratado con la dro-
ga.

30 Varias horas despues de la inyección de la sustancia
inductora de la inflamación (3 horas en el caso de la inyec-
ción con albúmina; 4 horas en el caso de la inyección con
carragenina), los animales son sacrificados. Se cortan am-
bas patas traseras y se pesan. El porcentaje de inflamación



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

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

5 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.

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

E: Porcentaje de inflamación en el grupo de control.

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

Resultados:

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

15

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>corde</u>
3- 4 -(2-palmitoil oxietil)-1-piperazinicarbonilmetil	500	21,2	21,2	18,3	40,0
7	250	19,6	17,4	9,5	31,6
-5-cloro-2-benzotiazolinona	125	15,7	11,3	7,6	26,2

20

TABLA II

Inducido por carragenina

<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>4 horas</u>	<u>corde</u>
3- 4 -(2-palmitoil oxietil)-1-piperazinicarbonilmetil	500	29,2	33,9	31,3	29,2	41,3
7	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

25

30

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

406298



1 hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, fosfato, sulfato, ace-
tato, citrato, tartrato, lactato, etc).

5 El compuesto (I) del presente invento posee activida-
des 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 méto-
dos convencionales, en los tipos habituales de unidades de
dosificación o con los vehículos farmacéuticos normales pa-
ra producir efectos anti-inflamatorios, antipiréticos y -
analgésicos en personas y animales. Así, puede ser utiliza-
do en forma de preparaciones farmacéuticas, que lo contie-
15 nen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inor-
gánico, adecuado para aplicaciones enterales, parenterales
o locales. La administración oral mediante el uso de pol-
vos, tabletas, cápsulas o en forma líquida como suspensiones
soluciones o emulsiones, es especialmente ventajosa. Cuan-
do se configura en tabletas, pueden emplearse los agentes
20 convencionales aglutinantes y desintegrantes utilizados en
las dosis terapéuticas unidad. Como agentes aglutinantes -
ilustrativos que pueden ser mencionados citaremos la gluco-
sa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de al-
midón, trisilicato magnésico y talco. Como agentes desinte-
grantes ilustrativos podemos mencionar el almidón de maíz,
queratina, sílice coloidal y almidón de patata. Cuando se
25 administra en forma líquida, pueden utilizarse los vehícu-
los líquidos convencionales.

30 La dosis unidad o cantidad terapéuticamente efectiva

406298



1 del compuesto (I) para seres humanos para las aplicaciones
terapéuticas del invento puede variar entre amplios límites
por ejemplo entre aproximadamente 0,1 granos (0,0066 g.) a
25 granos (1,62 g.) o más, por ejemplo 50 granos (3,24 g.)
5 El límite superior depende solamente del grado de efecto de
seado y de consideraciones económicas. Para administración
oral, es preferible emplear de 1 a 10 granos aproximadamen-
te (0,065 a 0,65 g.) del agente terapéutico por unidad de -
dosificación. De los experimentos con animales se deduce -
10 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 ob-
tiene la dosis diaria preferida. Naturalmente, la dosis del
agente terapéutico particular utilizado puede variar consi-
derablemente, por ejemplo con la edad del paciente y con el
15 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 composición total, siendo
el resto los vehículos farmacéuticos convencionales. Por el
20 término vehículo farmacéutico se entienden los materiales
no terapéuticos utilizados normalmente con las dosis unidad
y comprenden los rellenos, diluyentes, aglutinantes, lubri-
cantes, agentes desintegrantes y disolventes. Naturalmente,
es posible administrar los nuevos compuestos terapéuticos,
25 es decir los compuestos puros, sin utilizar un vehículo -
farmacéutico-

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

30

406298



1

EJEMPLO 1

5

10

15

20

25

30

(1) A una solución de 1,5 g. de 3-(1-piperazinilcarbonilmetil)-5-cloro-2-benzotiazolinona en 15 cc. de dimetilformamida se agrega una solución de 1,8 g. de bromuro de 2-palmitoiloxietilo y 1,5 g. de carbonato potásico en 5 cc de dimetilformamida y la mezcla se agita durante 40 horas a la temperatura ambiente. La mezcla 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 se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa 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.

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;

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.;

3-4-(2-lauroiloxipropil)-1-piperazinil carbonilme-

406298

6



- 1 til-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato, p.f. 162-165°C;
3- $\overline{4}$ -(2-palmitoiloxipropil)-1-piperazinil carbonil-
metil-5-cloro-2-benzotiazolinona, polvo incoloro, p.f. 94-
95°C;
- 5 3- $\overline{4}$ -(2-linoloiloxipropil)-1-piperazinil carbonilme-
til-5-cloro-2-benzotiazolinona, aceite; maleato, cristales
incolores, p.f. 147-149°C (desc.);
3- $\overline{4}$ -(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil carbonilme-
til-5-cloro-2-benzoxazolinona; maleato, polvo incoloro,
10 p.f. 72-74°C;
3-metil-6-cloro-1- $\overline{4}$ -(2-palmitoiloxietil)-1-pipera-
zinil carbonilmetil-2-bencimidazolinona, p.f. 97-98°C;
3- $\overline{4}$ -(2-fenilacetoxietil)-1-piperazinil carbonilme-
til-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, copos incolo-
15 tos, p.f. 206-207°C;
3- $\overline{4}$ -(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil carbonil-
metil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, polvo inco-
loro, p.f. 250°C (desc.);
3- $\overline{4}$ -(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-1-pipera-
20 zinil carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato,
p.f. 123-130°C (desc.);
3- $\overline{4}$ -(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil carbonilme-
til-5-trifluórmtil-2-benzotiazolinona, cristales incoloros,
p.f. 98-99°C;
- 25 3- $\overline{4}$ -(2-fenilacetoxipropil)-1-piperazinil carbonil-
metil-5-cloro-2-benzotiazolinona; hidrocioruro, polvo inco-
loro, p.f. 250°C (desc.);
3- $\overline{4}$ -(2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil)-1-pipera-
zinil carbonilmetil-5-cloro-2-benzotiazolinona; maleato,
30 p.f. 123-130°C (desc.);

406298



1

3-[4-(2-palmitoiloxietil)-1-piperazinil] carbonilmetil-5-trifluórmetil-2-benzotiazolinona, cristales 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.

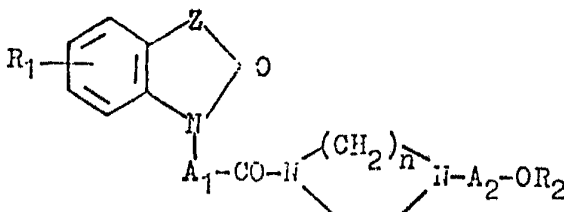
En resúmen, la patente de invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

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

15



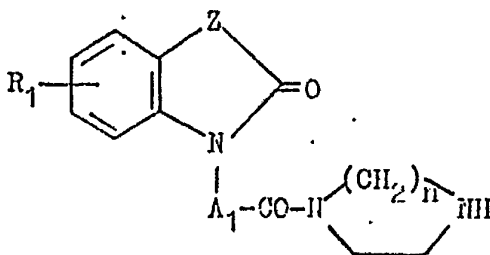
20

donde Z es azúfre, 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:

25

De

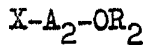
30





406298

1 donde Z, A₁, R₁ y n son los definidos anteriormente, con un compuesto aciloxialquílico de fórmula:



donde X, A₂ y R₂ son los definidos anteriormente.

5 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 ACILOXIALQUIHETEROCICLICO.

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

Madrid, 1 Septiembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30