

413153

16



P.- 53.914

Case 35
process (a)

F.E. 25-4-75

Int. Cl.: C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED

entidad británica

con domicilio en 1 Thane Road West, Nottingham, Inglaterra

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANILINOBENZO-
TIAZOLES "

(Clase Internacional C07d)

6.11.74

- 1 -

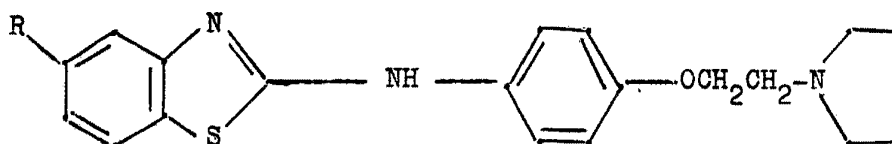
413153

16 NOV. 1974



Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos químicos con actividad farmacológica, más particularmente, se refiere a nuevos anilino-benzotiazoles de fórmula I:

5



(I)

10

en la que R es hidrógeno o metoxi, que poseen actividad antidepressiva. La Fórmula I incluye dos compuestos, a saber, 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol y 2-[4-(2-pirrodilin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol. Estos compuestos son bases orgánicas que forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

15

20

Los compuestos de fórmula I tienen propiedades coincidentes con su valor terapéutico como antidepressivos. Así pues, cuando se administran a animales de sangre caliente a dosis no tóxicas, por vía oral o parenteral, los compuestos anulan la hipotermia inducida por reserpina, anulan la blefaroptosis inducida por reserpina, antagonizan el efecto sedante de la tetrabenacina e inhiben el efecto convulsivo del leptazol.

25

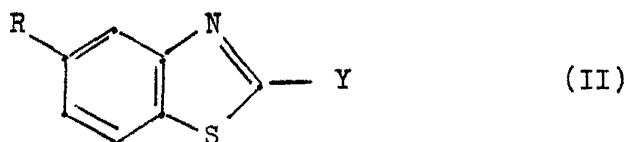
Para utilizar las propiedades terapéuticas de los

compuestos de fórmula I, pueden administrarse al estado de bases libres o en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen, por ejemplo, los acetatos, succinatos, tartratos, citratos, clorhidratos, hidrogenosulfatos y sulfatos de las bases de fórmula I.

La expresión "nuevo compuesto" se empleará en lo sucesivo para indicar una base de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención los nuevos compuestos se paran mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

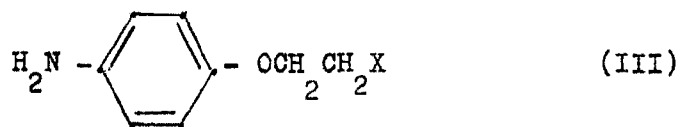
15



20

en la que R es hidrógeno o metoxi e Y es un grupo que se separa con (1) 4-(2-pirrolidín-1-iletóxi)anilina, o (2) con un compuesto de la fórmula

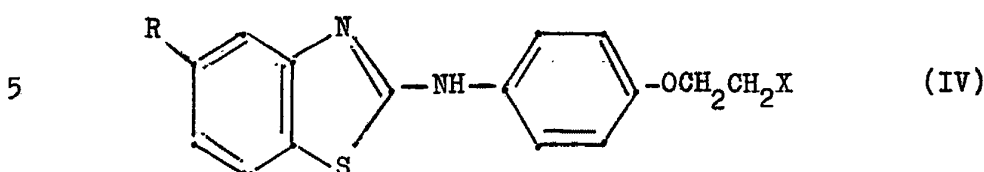
25



413153



en donde X es un grupo que se separa para dar un producto de la fórmula



el cual luego se hace reaccionar con pirrolidina.

El grupo Y que se separa es por ejemplo, halo (cloro, bromo, flúor, yodo), mercapto, alcohilsulfonilo inferior (preferiblemente metilsulfonilo), alcohilsulfinilo inferior (preferiblemente metilsulfinilo), toluensulfonilo (preferiblemente p-toluensulfonilo), nitro, azido, alcohiltio inferior (preferiblemente metiltio), feniltio, p-nitrofeniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, $-SO_3H$, fenoxi, alcoxi inferior (preferiblemente metoxi) o amino. Los grupos que se separan preferidos son metilsulfonilo, flúor, cloro y bromo.

10

15

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral rectal o parenteral, preferiblemente por vía oral. Al usarlos, los nuevos compuestos se administran en formulaciones convencionales junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la preparación de composiciones adecuadas para administración

20

25

413153



por vía oral, rectal o parenteral son bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones de la presente invención contienen, adecuadamente, de 0,1 a 90% en peso, de ingrediente activo.

5

Las composiciones para administración por vía oral son preferidas, y éstas son las formas farmacéuticas conocidas para tal administración, por ejemplo, tabletas, cápsulas, jarabes y suspensiones acuosas y oleosas. Los excipientes usados en la preparación de estas composiciones son los excipientes conocidos en la técnica farmacéutica. Las tabletas pueden prepararse mezclando un nuevo compuesto con un diluyente inerte tal como fosfato de calcio, en presencia de agentes de desintegración, por ejemplo almidón de maíz, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, y comprimiendo la mezcla por métodos conocidos. Si se desea, pueden proporcionarse a tales tabletas recubrimientos entéricos mediante métodos conocidos, por ejemplo utilizando aceto — ftalato de celulosa. De manera semejante pueden prepararse por métodos convencionales cápsulas, por ejemplo cápsulas blandas o duras de gelatina, que contienen un nuevo compuesto, con o sin la adición de excipientes, y, si se desea, dotadas de recubrimientos entéricos de manera conocida. Las tabletas y cápsulas pueden contener cada una, convenientemente, de 10 a 500 mg de un

10

15

20

25

413153

16 NOV



nuevo compuesto. Otras composiciones para administración por vía oral incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas que contienen un nuevo compuesto en un medio acuoso en presencia de un agente de suspensión no tóxico, tal como
5 carboximetilcelulosa sódica, y suspensiones oleosas que contienen un nuevo compuesto en un aceite vegetal adecuado, por ejemplo, aceite de cacahuete.

Las composiciones adecuadas para administración rectal son las formas farmacéuticas conocidas para tal
10 administración, por ejemplo supositorios con bases de manteca de cacao o de polietilenglicol.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral con las formas farmacéuticas conocidas para tal
15 administración, por ejemplo suspensiones estériles en medios acuosos u oleosos o soluciones estériles en un disolvente adecuado.

En algunas formulaciones puede ser beneficioso usar los nuevos compuestos en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como se obtiene con molturación
20 por energía hidráulica.

En las composiciones los nuevos compuestos pueden asociarse, si se desea, con otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles. Una dosis adecuada para tratar la depresión en el hombre está comprendida generalmente
25 entre 0,05 y 50 mg/kg/día, más habitualmente entre 0,1

413153

16 NOV 1974



y 25 mg/kg/día, y en especial entre 0,5 y 15 mg/kg/día, dada en dosis únicas o fraccionadas.

5 El grupo X que se separa es, por ejemplo, halo (preferiblemente cloro o bromo), alcanosulfoniloxi inferior (preferiblemente metanosulfoniloxi), bencenosulfoniloxi, toluensulfoniloxi (preferiblemente p-toluensulfoniloxi) o azido. Un grupo que se separa preferido es cloro. El procedimiento se efectúa adecuadamente calentando los reactivos en un disolvente orgánico inerte adecuado, por
10 ejemplo o-diclorobenceno, tolueno, tetracloroetano o 2-metoxietanol. El término "inferior" indica un radical que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Las reacciones antes descritas en las que está implicado el grupo X, son reacciones de sustitución nucleófila alifáticas y la expresión "grupo que se separa" aplicada al grupo X que participa en estas reacciones es una expresión que es bien conocida en la técnica de la química orgánica. De manera semejante, las reacciones antes
20 descritas en las que está implicado el grupo Y, son reacciones de sustitución nucleófila aromática, y la expresión "grupo que se separa" aplicada al grupo Y que participa en estas reacciones es una expresión bien conocida en la técnica de la química orgánica.

25 Los nuevos compuestos producidos mediante las

413153



16 NOV 1974

reacciones anteriormente descritas pueden aislarse al estado de bases libres o como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por medio de técnicas convencionales. De modo semejante los nuevos compuestos al estado
5 de bases libres pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar la base apropiada y un ácido en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo etanol, como medio de reacción.

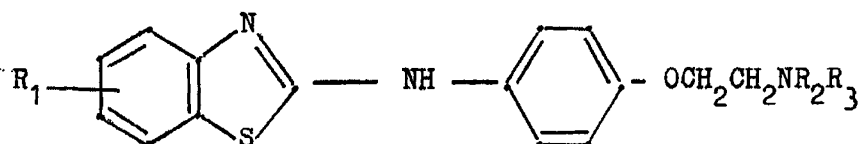
Una propiedad que poseen los antidepresivos es
10 que anulan la hipotermia inducida por reserpina en animales de laboratorio normales tales como el ratón. Un ensayo para evaluar esta propiedad se llevó a cabo con los compuestos de fórmula I ($R = H$ ó CH_3O). El ensayo se efectuó en el ratón como indican Shadbolt y otros en J. Med. Chem. vol.
15 14, pag. 837 (1971) y se obtuvieron los resultados siguientes.

R	ED ₅₀ (dosis media eficaz) en mg/kg.
H	3,7
CH ₃ O	3,1

413153

16 NOV 1971

Como se pone de manifiesto en animales de laboratorio tipos, los compuestos de fórmula I poseen sorprendentemente cualidades farmacológicas superiores como antidepresivos, en comparación con una diversidad de compuestos químicamente semejantes, incluyendo 2-[4-(2-pirrididin-1-iletoksi)anilino]benzoxazol (conocido según la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.153.647 como un compuesto con propiedades antidepresivas), 2-[4-(2-dietilaminoetoksi)anilino]benzotiazol (conocido según la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.034.538 como un compuesto con propiedades hipocolesterolémicas), y los anilinobenzotiazoles puestos de ejemplo específicamente en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.153.648. La última Memoria Descriptiva se refiere a un grupo de anilinobenzotiazoles con propiedades antidepresivas y se reivindican compuestos de fórmula general V



(V)

en la que R₁ representa hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior que contiene hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi o nitro y R₂ y R₃ son iguales o diferentes y represen-

413153

16 NOV. 1974



tan hidrógeno, alcoholo inferior que contiene hasta 4 átomos
de carbono, β -hidoxietilo o bencilo, excepto cuando R_1 es
hidrógeno y R_2 y R_3 son al mismo tiempo, alcoholo inferior
ambos; ó NR_2R_3 representa un grupo piperidino, morfolino o
5 4-metilpiperidino.

Los compuestos de fórmula I poseen un alto grado
de actividad (a la que se denomina más adelante como activi-
dad anti-reserpina) en la anulación antes mencionada del en-
sayo de hipotermia inducida por reserpina en el ratón, combi-
10 nado con un nivel bajo de efectos secundarios indeseables, y
en esta combinación ventajosa de propiedades los compuestos
de fórmula I exhiben las características farmacológicas supe-
riores a que se ha aludido anteriormente.

Así pues, se ha apreciado que el compuesto 2- \sphericalangle 4-
15 -(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino/benzoxazol a que se ha he-
cho referencia con anterioridad, que tiene un nivel de acti-
vidad anti-reserpina similar al de los compuestos de fórmula
I, es marcadamente teratógeno en ratas y conejos, mientras
que ensayos comparativos llevados a cabo en animales a dosis
20 similares con los compuestos de fórmula I (ratas para el com-
puesto I, R = hidrógeno; ratas y conejos para el compuesto I,
R = metóxi) no proporcionaron evidencia de teratogenicidad.
Además, los compuestos de fórmula I tienen actividad anti-re-
serpina superior a la del compuesto 2- \sphericalangle 4-(2-dietilaminoetóxi)
25 anilino/benzotiazol a que se ha hecho referencia anteriormen-

413153



te. Asimismo, este último compuesto posee un alto grado, in-
deseable, de actividad estimulante del SNC semejante al de la
anfetamina (como se pone de manifiesto por el hecho de que
en gatos produce reacciones estereotipadas semejantes a las
5 de la anfetamina) en contraste con los compuestos de fórmula
I que, en ensayos comparativos a dosis similares, no oca-
sionan estas reacciones estereotipadas. Otro compuesto que a
dosis similares ocasiona reacciones estereotipadas semejantes
a las de la anfetamina en gatos, es el 2- \square 4-(2-piperidin-1-
10 -iletoxi)anilino/benzotiazol, un compuesto que se ejemplifi-
ca específicamente en la Memoria Descriptiva de la Patente
Británica Nº 1.153.648. Este compuesto tiene una actividad
anti-reserpina semejante a la de los compuestos de fórmula
I. Los restantes compuestos ejemplificados específicamente
15 en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº
1.153.648 tienen actividades anti-reserpina inferiores a las
de los compuestos de fórmula I.

Formulaciones típicas de los nuevos compuestos son
como sigue:

20 FORMULACION 1

En la preparación de tabletas, se granula en seco
la mezcla siguiente y se comprime en una máquina de fabrica-
ción de tabletas obteniéndose tabletas que contienen 25 mg
de ingrediente activo:

25

6.21.74

413153

16 NOV 1974



5-Metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1- -iletóxi)anilino] benzotiazol	10 g
Lactosa	5 g
Fosfato de calcio	5 g
Almidón de maíz	5 g

5

De manera semejante se preparan tabletas que contienen 10 mg de ingrediente activo.

FORMULACION 2

10

En la preparación de tabletas con recubrimiento entérico, se da a las tabletas descritas en la Formulación 1 un recubrimiento delgado de barniz de goma-laca seguido de 20 capas de aceto-ftalato de celulosa.

FORMULACION 3

15

En la preparación de cápsulas, se introduce en cápsulas duras de gelatina una mezcla de los ingredientes descritos en la Formulación 1, obteniéndose cápsulas que contienen 25 mg de ingrediente activo. Se aplica un recubrimiento entérico mediante inmersión convencional en aceto-ftalato de celulosa.

20

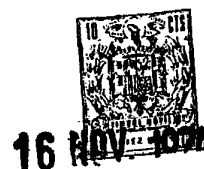
De modo semejante se preparan cápsulas que contienen 10 mg de ingrediente activo.

FORMULACION 4

25

En la preparación de cápsulas, se introduce en cáps-

413153



sulas duras de gelatina una mezcla a partes iguales en peso de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol y fosfato cálcico, cada una de cuyas cápsulas contiene 25 mg de ingrediente activo.

45 De modo semejante se preparan cápsulas que contienen 10 mg de ingrediente activo.

FORMULACION 5

10 En la preparación de cápsulas con recubrimiento entérico, las cápsulas de la Formulación 4 se recubren con acetato-ftalato de celulosa de la manera convencional.

FORMULACION 6

15 Se preparan supositorios que pesan 1 g y que contienen 25 mg de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, del modo convencional utilizando una base que consta de :

	% p/p
20 Polietilenglicol 4000	33
Polietilenglicol 6000	47
Agua	20

De modo semejante se preparan supositorios que pesan 1 g y contienen 50 mg de ingrediente activo.

413153



FORMULACION 7

Se preparan composiciones análogas a las descritas en las Formulaciones 1 - 6 utilizando 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilino]benzotiazol como ingrediente activo.

5

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

EJEMPLO I

(A) 4-(2-cloroetoxi)anilina

10

Una solución de 4-(2-hidroxi)acetanilida (1.084g), cloroformo (2,08 litros) y dimetilformamida (144 ml) se agita y enfría con agua con hielo durante la adición de una solución de cloruro de tionilo (475 ml) en cloroformo (720 ml) durante 45 minutos. La solución se hierve después a reflujo durante unas 2,5 horas, se separan por destilación de uno a dos litros de cloroformo a presión atmosférica y la mayoría del resto a presión reducida. El residuo se trata con agua (5,6 litros) y se calienta para eliminar el cloroformo residual. Se añade después ácido clorhídrico concentrado (5,42 litros) y la mezcla se hierve a reflujo durante una hora. La solución caliente se filtra y se recoge el clorhidrato a partir del filtrado enfriado. Una solución del clorhidrato en agua (7,5 litros) a 60°C, se agita y trata gradualmente con solución de amoniaco (densidad = 0,88, 350 ml) para precipitar el producto, que se separa por filtración de la mezcla enfria-

15

20

25

413153



16 NOV. 1974

da, se lava con agua y se seca obteniéndose 4-(2-cloroetoxi) anilina, punto de fusión 91 - 92°C.

(B) 5-metoxi-2-[4-(2-cloroetoxi)anilino]benzotiazol

5 Una mezcla de 5-metoxi-2-metilsulfonilbenzotiazol (1.105 g), 4-(2-cloroetoxi)anilina (780 g) y tolueno (5 litros), se hierve durante dos horas a reflujo, con separación simultánea de agua. Se añade después una cantidad adicional de 4-(2-cloroetoxi)anilina (156 g) y la mezcla se calienta
10 a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, se separa por filtración el sólido, se lava con etanol (unos 3 litros) y se seca, obteniéndose 5-metoxi-2-[4-(2-cloroetoxi)anilino]benzotiazol. Punto de fusión 176 - 178°C.

15 (C) 5-Metoxi-2-[4-(2-pirrolidín-1-iletoxi)anilino]benzotiazol

Una mezcla de 5-metoxi-2-[4-(2-cloroetoxi)anilino]benzotiazol (200 g), pirrolidina (144 ml) y 2-metoxietanol (1 litro) se hierve a reflujo durante 16 horas. La mezcla se evapora a partir del baño de vapor a presión reducida y
20 el residuo se disuelve en ácido clorhídrico aproximadamente 2N. La solución se lava con acetato de etilo, se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae con cloroformo. El cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se hace pasar a través de una columna de
25 alúmina. La columna se lava con cloroformo y las soluciones

413153

16 NOV. 1974

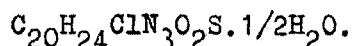


clorofórmicas reunidas se evaporan. El residuo se recristaliza en 2-metoxietanol obteniéndose 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 167 - 168°C.

De modo análogo al descrito anteriormente, se preparan 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 135,5 - 137°C y el compuesto intermedio 2-[4-(2-cloroetóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 173 - 174°C.

EJEMPLO 2

(A) Una solución de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol (0,369 g) en etanol (14 ml), se trata a temperatura ambiente con una solución de cloruro de hidrógeno seco en etanol (0,37 ml de solución al 10% p/v) y se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con éter seco y se seca, obteniéndose el clorhidrato de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, hemhidrato, punto de fusión 196 - 199°C, con reblandecimiento anterior. Análisis elemental satisfactorio para



(B) Se trata una solución caliente de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol (0,738 g) en etanol (45 ml), con una solución caliente de ácido cítrico (0,384 g) en etanol (2,5 ml). Se deja enfriar la solución a temperatu-

413153



16 NOV 1974

ra ambiente y después se mantiene durante la noche a 0 - 10°C.
El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con etanol y se seca. Obteniéndose el citrato de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto
5 de fusión 155 - 156°C (se descompone), con reblandecimiento previo.

El análisis elemental es satisfactorio para
 $C_{26}H_{31}N_3O_9S$.

10 EJEMPLO 3

Se trata una solución de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol (0,738 g) en etanol (30 ml), a temperatura ambiente, con una solución de ácido succínico (0,236 g) en etanol (3,5 ml). Después de 1 hora
15 la solución se diluye con éter (70 ml) y entonces se mantiene a 0 - 10°C durante la noche. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca. proporcionando succinato de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 150 - 153°C. El análisis elemental es
20 satisfactorio para $C_{24}H_{29}N_3O_6S$.

De manera semejante se preparan las siguientes sales de 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol:
(A) Clorhidrato, punto de fusión 205-207°C con reblandecimiento previo. Análisis elemental satisfactorio para
25 $C_{19}H_{22}ClN_3OS$.

413 153



16 NOV. 1974

(B) Succinato de bis{2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilino] benzotiazol} punto de fusión 186 - 187°C. Análisis elemental satisfactorio para $C_{42}H_{48}N_6O_6S_2$.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 30 de Marzo de 1972, bajo el número 15018/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

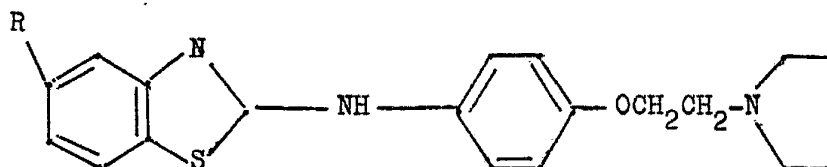
10

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de anilino benzotiazoles de fórmula

20



25

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,

6.11.74

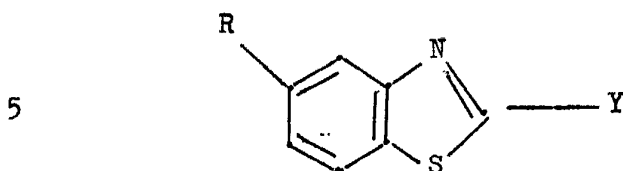
- 18 -

413153



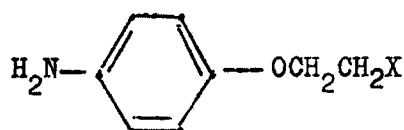
16 NOV 1974

en la que R es hidrógeno o metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



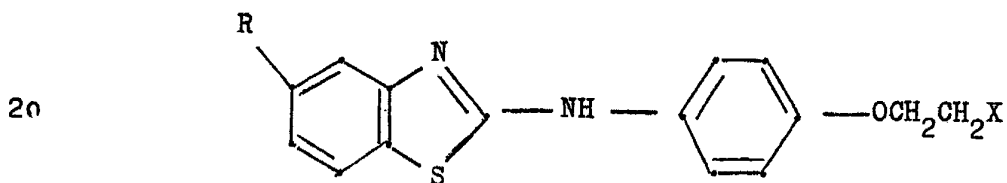
en la que R es hidrógeno o metoxi e Y es un grupo que se separa, con (1) 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilina, o (2) con un compuesto de fórmula

10



15

en la que X es un grupo que se separa, para dar un producto de fórmula



que se hace reaccionar después con pirrolidina, y hacer reaccionar el producto con un ácido cuando se necesita una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25

6.11.74

- 19 -



413153

16 NOV 1974



2^a.-- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque Y se selecciona de entre cloro, bromo, flúor, yodo, mercapto, alcohilsulfonilo inferior, alcohilsulfonilo inferior, toluensulfonilo, nitro, azido, 5 alcohiltio, inferior, feniltio, p-nitrofeniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, -SO₃H, fenoxi, alcoxi inferior y amino.

3^a.-- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque X se selecciona de entre halógeno, 10 alcanosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, toluensulfonilo y azido.

4^a.-- Un procedimiento para la preparación de anilinobenzotiazoles.

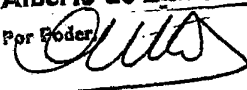
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado. 15

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

Madrid,

16 NOV. 1974

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder


6.11.74
MTR.

- 20 -

