

52026

16 NOV. 1974

P.- 58.774

Case 35 A

Div I

process (b).

MEMORIA DESCRIPTIVA

C-07-D/A-61-K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED

entidad británica

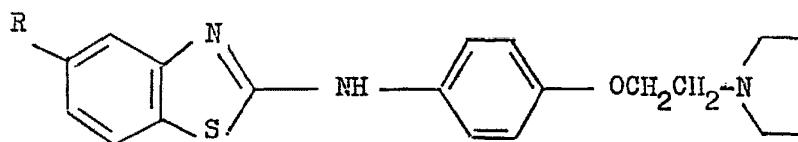
con domicilio en 1 Thane Road West, Nottingham,
Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANILINO
BENZOTIAZOLES"

(Clase Internacional C07d)

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

5



10

(I)

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

15

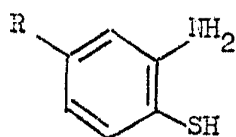
20

25

Los compuestos de fórmula I tienen propiedades coincidentes con su valor terapéutico como antidepresivos. 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.

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 que sigue para representar una base de fórmula I y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la presente invención los nuevos compuestos se preparan por un procedimiento que comprende hacer reaccionar isotiocianato de 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo con un compuesto de fórmula V



(V)

20

en la que R es hidrógeno o metoxi. La reacción se efectúa de modo adecuado calentando los reactivos en un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo tolueno.

25

Los compuestos de la presente invención pue-

den administrarse por vía oral rectal o parenteral, pre
feriblemente por vía oral. Al usarles, los nuevos com-
puestos se administran en formulaciones convencionales,
5 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los
excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para
uso en la preparación de composiciones adecuadas para ad-
ministración por vía oral, rectal o parenteral son bien
conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones de la presente invención con-
10 tienen, adecuadamente, de 0,1 a 90% en peso, de ingre-
diente activo.

Las composiciones para administración por vía
oral son preferidas, y éstas son las formas farmacéuti-
cas conocidas para tal administración, por ejemplo, ta-
15 bletas, cápsulas, jarabes y suspensiones acuosas y oleo-
sas. Los excipientes usados en la preparación de estas
composiciones son los excipientes conocidos en la técni-
ca farmacéutica. Las tabletas pueden prepararse mezclan-
do un nuevo compuesto con un diluyente inerte tal como
20 fosfato de calcio, en presencia de agentes de desinte-
gración, por ejemplo almidón de maíz, y agentes lubri-
cantes, por ejemplo estearato de magnesio, y comprimien-
do la mezcla por métodos conocidos. Si se desea, pueden
proporcionarse a tales tabletas recubrimientos entéricos
25 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 uno de los nuevos compuestos. 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 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 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 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 por energía hidráulica.

5 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 entre 0,05 y 50 mg/kg/día, más habitualmente entre 0,1 y 25 mg/kg/día, 10 y en especial entre 0,5 y 15 mg/kg/día, dada en dosis únicas o fraccionadas.

15 Los nuevos compuestos producidos mediante la reacción anteriormente descrita 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 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 20 de reacción.

Una propiedad que poseen los antidepresivos es que anulan la hipotermia inducida por reserpina en animales de laboratorio normales tales como el ratón. Un 25 ensayo para evaluar esta propiedad se llevó a cabo con

los compuestos de fórmula I (R = H ó CH₃O). El ensayo se efectuó en el ratón como indican Shadbolt y otros en J. Med. Chem. vol. 14, pag. 837 (1971) y se obtuvieron los resultados siguientes.

5

10

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

15

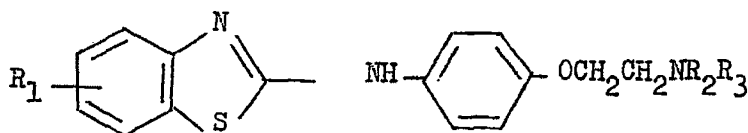
20

25

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-pirrolidin-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 anilino benzotiazoles puestos de ejemplo específicamente en la Memoria Descrip

tiva de la Patente Británica Nº 1.153.648. La última Memoria Descriptiva se refiere a un grupo de anilino benzotiazoles con propiedades antidepresivas y se reivindican compuestos de fórmula general X

5



10

(X)

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 representan hidrógeno, alcoholo inferior que contiene hasta 4 átomos de carbono, β-hidroxietilo o bencilo, excepto cuando R₁ es hidrógeno y R₂ y R₃ son al mismo tiempo, alcoholo inferior ambos; ó NR₂R₃ representa un grupo piperidino, morfolino o 4-metilpiperidino.

20

25

Los compuestos de fórmula I poseen un alto grado de actividad (a la que se denomina más adelante como actividad anti-reserpina) en la anulación antes mencionada del ensayo de hipotermia inducida por reser

5 pina en el ratón, combinado con un nivel bajo de efectos secundarios indeseables, y en esta combinación ventajosa de propiedades los compuestos de fórmula I exhiben las características farmacológicas superiores a que se ha aludido anteriormente.

 Así pues, se ha apreciado que el compuesto 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzoxazol a que se ha hecho referencia con anterioridad, que tiene un nivel de actividad 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 similares con los compuestos de fórmula I (ratas para el compuesto I, R = hidrógeno; ratas y conejos para el compuesto I, R = metoxi) no proporcionaron evidencia de teratogenicidad. Además, los compuestos de fórmula I tienen actividad anti-reserpina superior a la del compuesto 2-[4-(2-dietilaminoetoxi)anilino]benzotiazol a que se ha hecho referencia anteriormente. Asimismo, este último compuesto posee un alto grado, indeseable, 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 de la anfetamina) en contraste con los compuestos de fórmula I que, en ensayos comparativos a dosis similares, no ocasionan estas reac-

10
15
20
25

5 ciones estereotipadas. Otros compuesto que a dosis
similares ocasiona reacciones estereotipadas semejan-
tes a las de la anfetamina en gatos, es el 2-[4-(2-
-piperidin-1-iletoksi)anilino]benzotiazol, un compues-
to que se ejemplifica específicamente en la Memoria
Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.153.648. Es
este compuesto tiene una actividad anti-reserpina seme-
jante a la de los compuestos de fórmula I. Los restan-
tes compuestos ejemplificados específicamente en la Me-
10 moria Descriptiva de la Petente Británica Nº 1.153.648
tienen actividades anti-reserpina inferiores a las de
los compuestos de fórmula I.

Formulaciones típicas de los nuevos compues-
tos son como sigue:

15

FORMULACION 1

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

20

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

25

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

FORMULACION 2

5 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

10 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.

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

FORMULACION 4

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

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

FORMULACION 5

En la preparación de cápsulas con recubrimien-
to entérico, las cápsulas de la Formulación 4 se recubren
con aceto-ftalato de celulosa de la manera convencional.

FORMULACION 6

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

		% p/p
10	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.

15 FORMULACION 7

Se preparan composiciones análogas a las descri-
tas en las Formulaciones 1-6 utilizando 2-[4-(2-pirroli-
din-1-iletoksi)anilino]benzotiazol como ingrediente activo.

20 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran
la invención.

EJEMPLO 1

(A) Isotiocianato de 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo

25 Se añade gota a gota 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)
anilina (17,3 g) en etanol (20 ml), a una mezcla de etanol
(55 ml), disulfuro de carbono (10 ml) y amoniaco acuoso

(densidad = 0,88, 20 ml) a 0°C. Después de 2 horas se recoge el sólido y se lava con acetona, punto de fusión 143 - 150°C (se descompone). Este sólido (23,6 g), cloroformo (114 ml) y trietilamina (11,9 ml) se agitan, y se
5 añade cloroformiato de etilo (8,6 ml) con enfriamiento de modo que la temperatura permanece por debajo de 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a una temperatura inferior a 0°C, y 1 hora a 20°C, se añade exceso de hidróxido
10 sódico al 10%. Se separa el cloroformo, se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en benceno y la solución se filtra a través de alúmina. El filtrado se evapora y el residuo se destila obteniéndose isotiocianato de 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo,
punto de ebullición 160 - 168°C/0,2 mm.

15 El isotiocianato forma un clorhidrato, punto de fusión 149 - 150°C (a partir de cloroformo/éter de petróleo de punto de ebullición 60 - 80°C).

(B) 5-Metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilino]benzotiazol

20 Se añade trietilamina (0,7 ml) a una suspensión de clorhidrato de 2-amino-4-metoxibencenotiol (0,96 g) en tolueno (20 ml), bajo nitrógeno. Se añade isotiocianato de 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo (1,14 g) y la mezcla se agita y calienta a reflujo durante 16 horas. Se añaden
25 acetato de etilo e hidróxido sódico al 10% y se separa la

capa orgánica, se lava con agua y se seca. Se hace pasar la capa orgánica a través de una columna de gel de sílice (2 x 20 cm) y se rechaza el filtrado. La columna se eluye con metanol, que, por concentración, proporciona
5 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 167 - 168°C.

De modo semejante se prepara el compuesto 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 135,5 - 137°C.

10

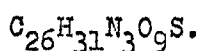
EJEMPLO 2

(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
15 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, hemihidrato, punto de fusión 196 - 199°C, con reblan-
20 decimiento anterior. Análisis elemental satisfactorio para $C_{20}H_{24}ClN_3O_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

(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 tempe-
25

ratura 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-iletoksi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 155 - 156°C (se descompone), con reblandecimiento previo.

El análisis elemental es satisfactorio para

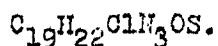


EJEMPLO 3

Se trata una solución de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)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 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-iletoksi)anilino]benzotiazol, punto de fusión 150 - 153°C. El análisis elemental es satisfactorio para $C_{24}H_{29}N_3O_6S$.

De manera semejante se preparan las siguientes sales de 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilino]benzotiazol:

(A) Clorhidrato, punto de fusión 205-207°C con reblandecimiento previo. Análisis elemental satisfactorio para



(B) Succinato de bis { 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilino]

benzotiazol 7 ; 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 Nº 15018/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

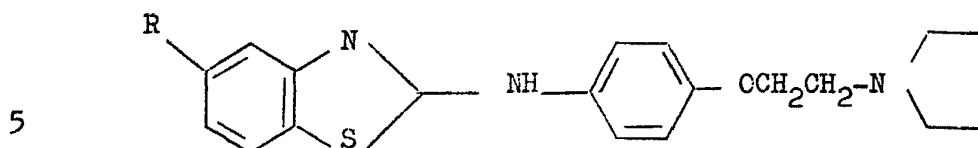
15

20 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:

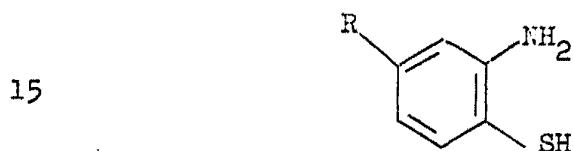
25

1ª.- Un procedimiento para la preparación

de anilinobenzotiazoles de fórmula



10 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R es hidrógeno o metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar isotiocianato de 4-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)fenilo con un compues-
to de fórmula



20 en la que R es hidrógeno o metoxi, y se hace reaccionar el producto con un ácido cuando se necesita una sal de adición de ácido farmacéuticamente accepta
ble.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de anilinobenzotiazoles.

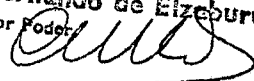
25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16 NOV. 1974

P.A.

5

Fernando de Elzaburu
Por Poder


10

15

20

25

11.11.74
EBL/