

32027

16 NOV. 1974

P.- 58.775

Case 35 B

Div II

(process d)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Incl. CIA	CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN 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 BENZO-
TIAZOLES"

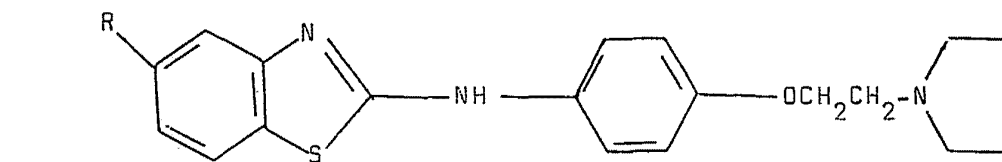
(Clase Internacional CO7d)

11.11.74

- 1 -

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



10

(I)

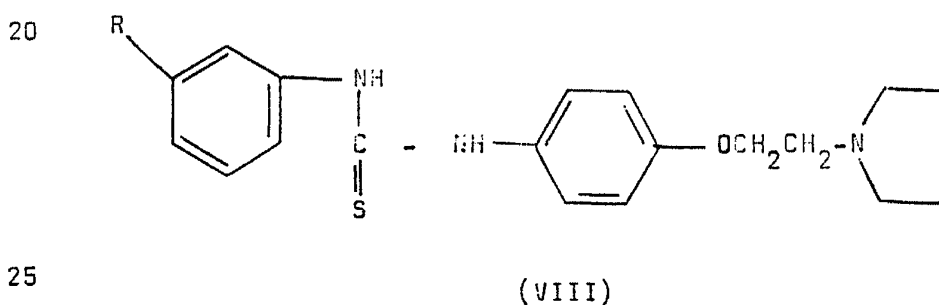
15 en la que R es hidrógeno o metoxi, que poseen actividad antidepresiva. La Fórmula I incluye dos compuestos, a saber, 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol y 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol. Estos compuestos son bases orgánicas que forman sales con ácidos
20 inorgánicos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

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,
25 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.

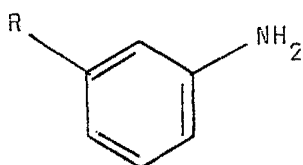
Para utilizar las propiedades terapéuticas de los compuestos de fórmula I, pueden administrarse al estado de bases libres o en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen, por ejemplo, los acetatos, succinatos, tartratos, citratos, clorhidratos, hidrogenosulfatos y sulfatos de las bases de fórmula I. La expresión "nuevo compuesto" se utilizará en lo que sigue para representar una base de fórmula I y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

De acuerdo con el presente invento los nuevos compuestos se preparan mediante un procedimiento que comprende la ciclización de un compuesto de fórmula VIII



5 en la que R es hidrógeno o metoxi. La ciclización puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VII con bromo, cloro, cloruro de sulfurilo (SO_2Cl_2) o monocloruro de azufre (S_2Cl_2) en un disolvente orgánico adecuado, inerte, por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno o clorobenceno.

10 Los compuestos intermedios de fórmula VIII pueden ser preparados haciendo reaccionar isotiocianato de 4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo con un compuesto de fórmula IX



15

(IX)

20 en la que R es hidrógeno o metoxi, la reacción puede ser efectuada calentando los reactivos en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo etanol.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral rectal o parenteral, preferiblemente por vía oral. Al usarles, 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 por vía oral, rectal o parenteral son bien conocidos en la técnica de farmacia.

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

Las composiciones para administración por vía oral son las preferidas, y éstas son las formas farmacéuticas conocidas para tal administración, por ejemplo, 10 tabletas, cápsulas, jarabes y suspensiones acuosas y oleas. 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 15 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 20 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 25 o sin la adición de excipientes, y, si se desea, dotadas

recubrimientos entéricos de manera conocida. Las tabletas y cápsulas pueden contener cada una, convenientemente, de 10 a 500 mg de un 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 carboximetilcelulosa sódica, y suspensiones oleosas que contienen un nuevo compuesto en un aceite vegetal adecuado, por ejemplo, aceite de cacahuete.

10 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.

15 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.

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

25 En las composiciones los nuevos compuestos pueden asociarse, si se desea, con otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles. Una dosis adecuada

para el tratamiento de 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, y en especial entre 0,5 y 15 mg/kg/día, dada en dosis únicas o fraccionadas.

5 Los nuevos compuestos producidos mediante las 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
10 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 de reacción.

15 Una propiedad que poseen los antidepresivos es 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_3D). El ensayo se efectuó
20 en el ratón como indican Shadbolt y otros en J. Med. Chem. vol. 14, pag. 837 (1971) y se obtuvieron los resultados siguientes.

25

5

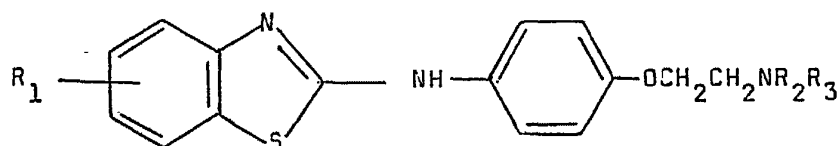
R	ED ₅₀ (dosis media eficaz) en mg/kg.
H	3,7
CH ₃ O	3,1

10

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-pirridin-1-iletóxi)anilino]benzoxazol (conocido según la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.153.647 como un compuesto con propiedades antidepresivas), 2-[4-(2-dietilaminoetóxi)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 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 X

5



10

(X)

15 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 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 reserpina en

25

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.

5 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-dietilaminoetóxi)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 reacciones estereotipadas. Otro compuesto que a dosis similares ocasiona reacciones estereotipadas semejantes a las de la anfetamina

10

15

20

25

mina en gatos, es el 2-4-(2-piperidin-1-iletóxi)anilino/ben
zotiazol, un compuesto que se ejemplifica específicamente
en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Nº 1.153.648.
Este compuesto tiene una actividad anti-reserpina semejante
5 a la de los compuestos de fórmula I. Los restantes compues-
tos ejemplificados específicamente en la Memoria Descripti-
va de la Patente Británica Nº 1.153.648 tienen actividades
anti-reserpina inferiores a las de los compuestos de fórmu-
la I.

10 Las formulaciones típicas de los nuevos com-
puestos son como sigue:

FORMULACION 1

15 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 con-
tienen 25 mg de ingrediente activo:

20	5-Metoxi-2- <u>4</u> -(2-pirrolidin-1- -iletóxi)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.

10 FORMULACION 3

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

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

20

FORMULACION 4

 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)ani-
25

ling/benzotiazol y fosfato cálcico, cada una de cuyas cápsulas contiene 25 mg de ingrediente activo.

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

5

FORMULACION 5

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

10

FORMULACION 6

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:

15

20

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

25

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

FORMULACION 7

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

Los siguientes ejemplos no limitativos ilus-
tran la invención.

EJEMPLO 1

10

Una solución de N-(3-metoxifenil)-N'-[4-(2-
pirrolidin-1-iletoxi)fenil]tiourea (7,4 g) (compuesto A)
en 20 ml de dicloruro de etileno fue tratada gota a gota
con cloruro de sulfurilo (2,8 g), manteniendo la tempera-
tura de la mezcla agitada por debajo de 30°C. La mezcla se
agitó durante 5 minutos más, luego se agitó a 40°C durante
2 horas y finalmente se agitó a 75-80°C durante 3 horas.
La mezcla se enfrió y disolvió en cloroformo (100 ml). La
solución resultante se lavó con una solución acuosa de bi-
carbonato sódico, luego con agua, se secó sobre sulfato de
magnesio anhidro y se evaporó. El producto sólido resultan-
te se recristalizó en etanol dando 5-metoxi-2-[4-(2-pirro-
lidin-1-iletoxi)anilino]benzotiazol, p. de f. 166-168°C.

20

De un modo similar se prepara el compuesto
2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilino]benzotiazol, p. de f.

25

135,5-137°C.

El compuesto intermedio A descrito anteriormente se preparó del siguiente modo.

5 Cloruro de p-toluensulfonilo (82,5 g) fue
añadido en porciones a una solución agitada de 4-(2-hidro-
xietoxi)acetalinida (77 g) (J. Org. Chem., 1952, vol. 17,
p. 595) en piridina (125 ml), manteniendo la temperatura
por debajo de 20°C. La solución fue agitada a 20°C duran-
te 3 horas, vertida en agua (1500 ml) y dejada reposar
10 durante una hora. El sólido resultante fue recogido por
filtración, secado a vacío y recristalizado en etanol dan-
do p-toluensulfonato de 2-(4-acetamidofenoxi)etilo (compues-
to B), p. de f. 142-143°C.

15 Una mezcla del compuesto B (10 g) y pirro-
lidina (25 ml) fue llevada a ebullición a reflujo durante
3 horas. La pirrolidina en exceso fue separada por desti-
lación y el residuo se diluyó con hidróxido sódico acuoso
2N (25 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno
(tres veces con 50 ml). El extracto se secó sobre sulfato
20 de magnesio anhidro y se evaporó dando un aceite pardo.
Este aceite fue llevado a ebullición a reflujo con ácido
clorhídrico 2N durante 2 horas. La mezcla fue enfriada,
alcalinizada con una solución concentrada acuosa de hi-
dróxido sódico y se extrajo con cloroformo (cuatro veces con
25 60 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio an-

hidro y se evaporó dando un aceite que fue destilado bajo presión reducida dando 4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilina, p. de f. 160-165°C/0,4 mm (compuesto C).

5 Una solución del compuesto C (20,5 g), isotiocianato de 3-metoxifenilo (16 g) y trietilamina (1 ml) en tolueno (140 ml) fue agitada a 20°C durante 12 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío dando N-(3-metoxifenil)-N'-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]tiourea, p. de f. 94-96°C (compuesto A).

10 La presente 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.

15

20 - REIVINDICACIONES -

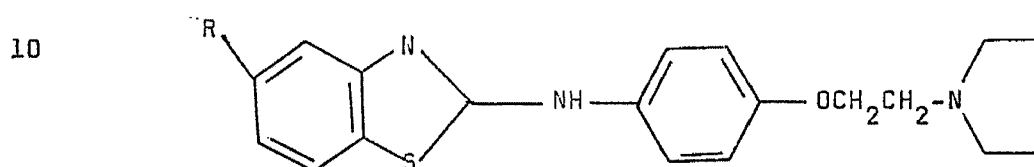
20

25

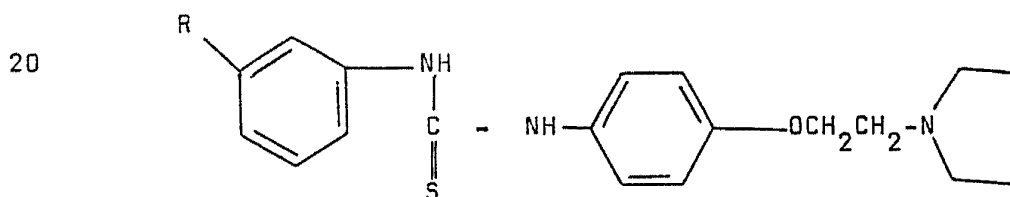
Los puntos de invención propia y nueva que

se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de
anilinobenzotiazoles de fórmula:



15 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
en la que R es hidrógeno o metoxi, caracterizado porque se
cicliza un compuesto de la fórmula:



25 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 aceptable.

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

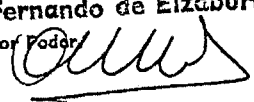
5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

10

Madrid, 16 NOV. 1974
P.A.

15

Fernando de Elzaburu
Por Poder


20

25

11.11.74

- 18 -

EAS.-