

711615
-9 01...3

P.- 60.597

Case 35
Div III.

Int. Cl.² C 07 D

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 ANILINOBEN-
ZOTIAZOLES"

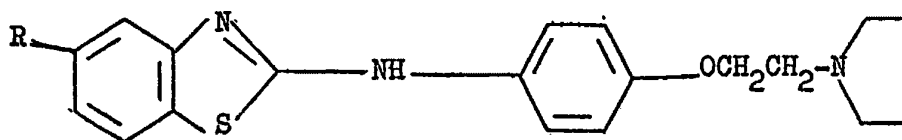
(Clase Internacional G07d)

29-9-75

- 1 -

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos químicos con actividad farmacológica, más particularmente, se refiere a nuevos anilinobenzotiazoles 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-pirrodilin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol. Estos compuestos son bases orgánicas que forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

20

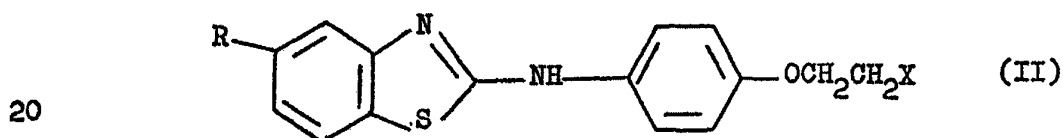
25

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.

1 Para utilizar las propiedades terapéuticas de
los compuestos de fórmula I, pueden administrarse al esta-
do de bases libres o en forma de sus sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición
5 de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con
ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen, por ejemplo,
los acetatos, succinatos, tartratos, citratos, clorhidra-
tos, hidrogenosulfatos y sulfatos de las bases de fórmula
I.

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

15 De acuerdo con la presente invención los nue-
vos compuestos se preparan mediante un procedimiento ca-
racterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la
fórmula II



25 en la que R es hidrógeno o metoxi y X halógeno o un gru-
po separable análogo con pirrolidina a 40-200°C en un di-
solvente orgánico.

Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son, por ejemplo, o-diclorobenceno, tolueno, tetracloroetano y 2-metoxietanol.

5 La reacción descrita anteriormente en la que está implicado el grupo X son reacciones de sustitución nucleófila alifática y la expresión "grupo separable" tal como se aplica al grupo X que participa en esta reacción es una expresión que es bien conocida en el campo de la química orgánica.

10 Los grupos separables X que son análogos a halógeno son bien conocidos en la técnica, por ejemplo alcanosulfoniloxi inferior (preferiblemente metanosulfoniloxi), bencenosulfoniloxi, toluensulfoniloxi (preferiblemente p-toluensulfoniloxi) y azido. Un grupo separable X preferido es cloro.

15 El término "inferior" significa un radical que contiene 1-7, preferiblemente 1-4, átomos de carbono.

20 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

25

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.

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 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.

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

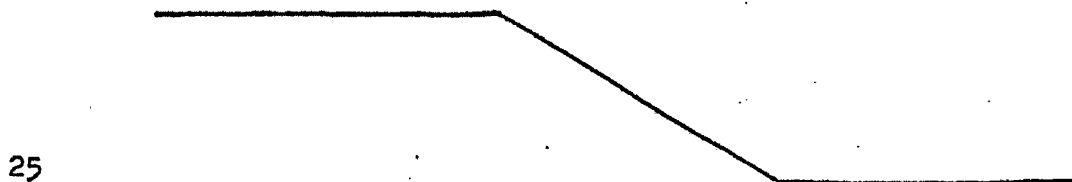
En algunas formulaciones puede ser beneficioso usar los nuevos compuestos en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como se obtiene con molturación por energía hidráulica.

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 general-

mente 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 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 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_3O). 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

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

10

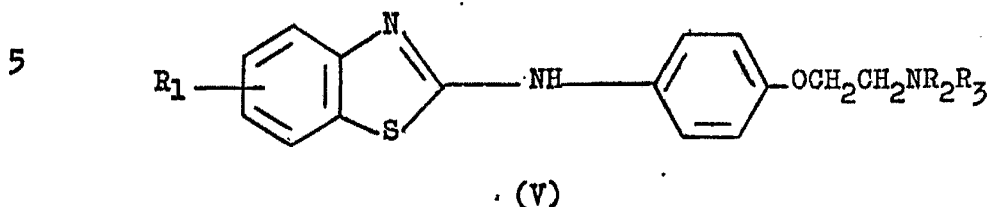
15

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-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 anilino benzotiazoles con propiedades

antidepresivas y se reivindican compuestos de fórmula general V



10 en la que R_1 representa hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior que contiene hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi o nitro y R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alcoholo inferior que contiene hasta 4 átomos de carbono, β -hidroxietilo 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

15 piperidino, morfolino o 4-metilpiperidino.

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

20 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.

25

Así pues, se ha apreciado que el compuesto
2- \square 4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)anilino/benzoxazol a que
se ha hecho referencia con anterioridad, que tiene un ni-
vel de actividad anti-reserpina similar al de los compues-
5 tos 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; ra-
tas y conejos para el compuesto I, R = metoxi) no propor-
10 cionaron evidencia de teratogenicidad. Además, los com-
puestos de fórmula I tienen actividad anti-reserpina su-
perior a la del compuesto 2- \square 4-(2-dietilaminoetoxi)ani-
lino/benzotiazol a que se ha hecho referencia anterior-
mente. Asimismo, este último compuesto posee un alto
15 grado, indeseable, de actividad estimulante del SNC se-
mejante al de la anfetamina (como se pone de manifiesto
por el hecho de que en gatos produce reacciones estereo-
tipadas semejantes a las de la anfetamina) en contraste
con los compuestos de fórmula I que, en ensayos compara-
20 tivos a dosis similares, no ocasionan 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-ile-
tóxi)anilino/benzotiazol, un compuesto que se ejemplifi-
25 ca específicamente en la Memoria Descriptiva de la Pa-

5 tente 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 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:

10 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 contienen 25 mg de ingrediente activo:

5-Metoxi-2- $\sqrt{4}$ -(2-pirrolidin-1-iletoksi)anilino/ benzotiazol	10 g
Lactosa	5 g
Fosfato de calcio	5 g
Almidón de maíz	5 g

20

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

FORMULACION 2

25 En la preparación de tabletas con recubri-

, miento 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.

5

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 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.

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-iletóxi)anilino]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.

FORMULACION 5

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.

FORMULACION 6

10 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
15 Polietilenglicol 4000	33
Polietilenglicol 6000	47
Agua	20

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

FORMULACION 7

25 Se preparan composiciones análogas a las des-

critas en las Formulaciones 1 - 6 utilizando 2-[4-(2-pi-
rrolidin-1-iletoksi)anilino]benzotiazol como ingrediente
activo.

5 Los siguientes ejemplos no limitativos ilus-
tran la invención:

EJEMPLO I

(A) 4-(2-cloroetoxi)anilina

10 Una solución de 4-(2-hidroxi-etoxi)acetanili-
da (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
15 hierve después a reflujo durante unas 2,5 horas, se sepa-
ran por destilación de uno a dos litros de cloroformo a
presión atmosférica y la mayoría del resto a presión re-
ducida. El residuo se trata con agua (5,6 litros) y se
calienta para eliminar el cloroformo residual. Se añade
20 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
25 con solución de amoníaco (densidad = 0,88, 350 ml) para

precipitar el producto, que se separa por filtración de la mezcla enfriada, se lava con agua y se seca obteniéndose 4-(2-cloroetoxi)anilina, punto de fusión 91 - 92°C.

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

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 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

20 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 el residuo se disuelve en ácido clorhídrico aproxi-

25

madamente 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 alúmina. La columna se lava con cloroformo y las soluciones clorofórmicas reunidas se evaporan. El residuo se recrystaliza 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.

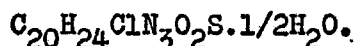
15

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)ani-

25

lino/benzotiazol, hemihidrato, punto de fusión 196 - 199°C,
con reblandecimiento anterior. Análisis elemental satis-
factorio para



- 5 (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 cítri-
co (0,384 g) en etanol (2,5 ml). Se deja enfriar la solu-
ción a temperatura ambiente y después se mantiene durante
10 la noche a 0 - 10°C. El precipitado que se forma se reco-
ge por filtración, se lava con etanol y se seca. Obtenién-
dose el citrato de 5-metoxi-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)
anilino]benzotiazol, punto de fusión 155 - 156°C (se des-
compone), con reblandecimiento previo.

- 15 El análisis elemental es satisfactorio para



EJEMPLO 3

- 20 Se trata una solución de 5-metoxi-2-[4-(2-pi-
rrolidin-1-iletóxi)anilino]benzotiazol (0,738 g) en eta-
nol (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
25 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 $C_{24}H_{29}N_3O_6S$.

5. 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 $C_{19}H_{22}ClN_3OS$.

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

15 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.

20

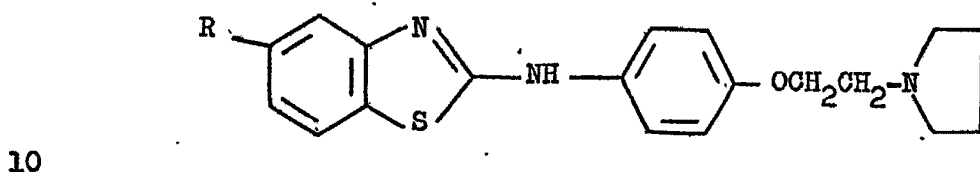
- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva que se

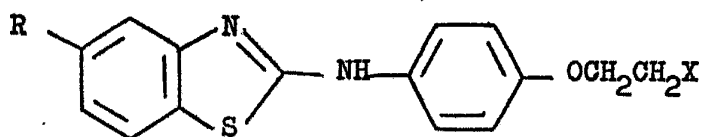
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en donde R es hidrógeno o metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

15



20

en donde R es hidrógeno o metoxi y X es halógeno o un grupo separable análogo, con pirrolidina a 40-200°C en un disolvente orgánico, y a continuación se hace reaccionar el producto con un ácido cuando se requiera una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque R es metoxi.

3a.- 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.

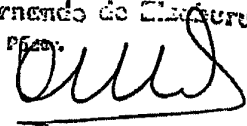
Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

29 06 1975

P.A. Fernando de Elcorturo
Por: P.A.



15

20

25

29-9-75
IGF.