

286 459



286459

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus
Colonias, a favor de la firma " SOCIETE ANONYME LABORATOIRE
D'ANALYSES & DE RECHERCHES MAUVERNAY-CENTRE EUROPEEN DE RE-
CHERCHES FONDAMENTALES & APPLIQUEES (C.E.R.F.A.), entidad -
de nacionalidad francesa, residente en Riom (Puy-de-Dôme) -
(Francia), con prioridad de las Patentes francesas núms. --
P.V. 896.591 de 5 de Mayo de 1.962 y P.V. 901.887 de 25 de
Junio de 1.962, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTI
TUSIVOS "

=====

=====

286459

26 MAR



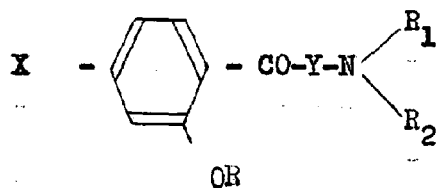
La presente invención tiene por objeto una nueva clase de compuestos químicos, que presentan una importante actividad farmacológica y que son utilizables en particular como agentes antitusivos, así como su procedimiento de obtención.

5

Dichos compuestos son derivados de los ácidos alqueniloxibenzoicos, y más precisamente son derivados del tipo 2-aliiloxi-benzamida que llevan en posición 4 un sustituyente elegido entre los átomos de halógenos y los grupos halógeno-alquilos, y sustituidos en el grupo aminado de la amida.

10

Desde otro punto de vista, la invención concierne a los compuestos de la fórmula general:



15

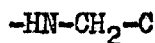
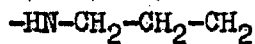
en la cual:

X representa un átomo de halógeno, y más especialmente de cloro, o un grupo halógeno-alquilo y más especialmente un trifluorometilo.

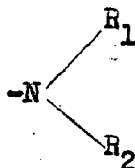
R representa un radical alquenilo y más especialmente aliilo.

20

Y representa uno de los grupos siguientes:



25



representa un amina terciaria elegida en uno de los dos grupos constituidos por:

- las dialquilaminas, como la dimetil-, la dietil-, la dipropil-, la diisopropil-ami



286459

30

na, etc.

- la morfolina, la piperidina, la pirrolidina y otras aminas heterocíclicas,
- y sus sales de ácido correspondientes, por --- ejemplo con los ácidos clorhídrico, fosfóricos, cítrico, maleico, etc.

35

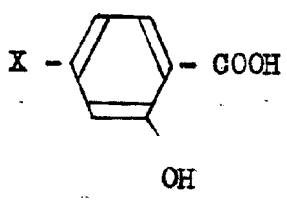
Todos estos compuestos presentan la propiedad común de - manifestar una actividad antitusiva en un grado notable y - pueden ser mezclados con vehículos farmacéuticos corrientes para su administración oral o por inyección, a razón de do- sis relativamente muy bajas del compuesto activo, del orden de 12,5 á 25 mg por kg de peso del cuerpo, suficiente para aliviar por completo a un individuo de la tos que le aqueja.

40

La invención concierne también a un procedimiento de pre- paración de los compuestos de esta clase, procedimiento que consiste en la sucesión de reacciones siguiente:

45

A - Se hace reaccionar con el butanol el ácido de la fórmu- la:



55

de modo que se forma el benzoato de butilo correspon- diente;

B - Se hace reaccionar este bezoato de butilo con un haloge- nuro de alqueno, obteniendo así el 2-alqueniloxi-4-ha- lógeno(o halógeno-alquil)-benzoato de butilo correspon- diente;

60

C - Se saponifica esta última sal con sosa, obteniendo así el ácido 2-alqueniloxi-4-alquil-(o halógeno-alquil)-ben- zoico correspondiente;

D - Por fin, se prepara el cloruro de ácido por reacción ---



65

con el cloruro de tionilo y se hace reaccionar este último derivado con la amina correspondiente al significado de R_1 y R_2 (o con el dialquilamino-etanol o la amina heterocíclica-etanol correspondiente al significado de R_1 y R_2) para obtener el derivado según la invención, - que se busca.

70

Se va a ilustrar este procedimiento con los dos ejemplos siguientes, que se refieren respectivamente a la preparación de la 2-aliloxi-4-cloro-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida y de la 2-aliloxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida, es decir a dos compuestos en los cuales R representa un grupo alilo y X representa respectivamente un átomo de cloro y un grupo trifluorometilo.

75

Ejemplo 1

Preparación de la 2-aliloxi-4-cloro-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida.

80

La síntesis de este producto puede realizarse en cinco - fases:

85

- 1) ácido hidroxí-2-cloro-4-benzoico
- 2) hidroxí-2-cloro-4-benzoato de butilo
- 3) aliloxi-2-cloro-4-benzoato de butilo
- 4) ácido aliloxi-2-cloro-4-benzoico
- 5) clorhidrato de aliloxi-2-cloro-4-N-(beta-dietil-aminoetil)-benzamida.

90

1) Acido hidroxí-2-cloro-4-benzoico

a) A una solución de 388 g de $SO_4Cu, 5H_2O$, 400 g de $ClNa$ y 5 litros de agua, se le añade, á 70° C, una solución de 90 g de SO_2HNa , 57 g de $NaOH$ y 2,500 litros de agua. Se añaden luego 1688 cm^3 de ClH al 32% y se eleva la temperatura a 80° C.

95

b) A 1875 cm^3 de ClH al 32% se añade, agitando y entre 0

286459

25 MAR



y 5° C, una solución constituida por 527 g de p-aminosalicilato de sodio, 2H₂O, 700 cm³ de solución de NO₂Na á 250 g/L y 2,500 litros de agua. Se cuele el producto obtenido, con agitación en la solución de sal de cobre a 80° C.

100

c) Se hace una 2ª preparación de sal de diazonio en las mismas condiciones y se añade también a la solución de sal de cobre. Se agita luego durante 4 horas a 80° C.

d) Se filtra, se lava con agua y se seca previo enfriamiento.

105

Peso 740-780 g

Rendimiento 86-91 %

P.F. 205-210° C.

2) Hidroxi-2-cloro-4-benzoato de butilo

110

Se esterifican 862 g de ácido hidroxi-2-cloro-4-benzoico con 1720 g de butanol en presencia de 175 g de SO₄H₂ 66° Bé durante 4 horas, con reflujo, recogiendo en una botella - florentina el agua arrastrada por el butanol.

115

Se destila luego el exceso de butanol, luego se lava el éster, primero con 4 litros de agua, luego con 2 litros de solución de CO₃ Na₂ al 1%. A continuación, se destila el éster en vacío (145°/5 mm).

Peso 1000-1050 g

Rendimiento 88-92 %

Indice de éster ... 238-240 (teoría: 245).

120

3) Aliloxi-2-cloro-4-benzoato de butilo

A una mezcla de 1143 g de hidroxi-2-cloro-4-benzoato de butilo, de 1750 cm³ de acetona anhidra y de 760 g de CO₃K₂ anhidro, se le añaden, con reflujo, 785 g de bromuro de alilo, y luego se mantiene el reflujo durante 6 horas.

125

Después de enfriamiento, se filtra, se decolora con negro decolorante y se destila la acetona.

286459



Peso 1300-1320 g
 Rendimiento 97-99 %
 Índice de éster 208-212 (teoría: 212).

130

4) Acido aliloxi-2-cloro-4-benzoico

Se saponifican 538 g de aliloxi-2-cloro-4-benzoato de butilo con 3 litros de NaOH al 10% en presencia de 500 cm³ de etanol, con reflujo, durante 2 horas.

135

Previa neutralización a un pH 7 con ClH, decoloración, precipitación con ClH hasta un pH 1-2, se enfría, se filtra, se lava con agua y se seca.

Peso 400-415 g
 Rendimiento 95-98 %
 P.F. 88-91° C

140

5) Clorhidrato de aliloxi-2-cloro-4-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida

a) A una solución con reflujo de 1063 g de ácido aliloxi-2-cloro-4-benzoico en 1 litro de benceno anhidro, se le añaden, en 2 horas 30, 900 g de cloruro de tionilo, luego se destila el benceno en vacío. Se añade 1 litro de benceno y se vuelve a destilar; se repite esto una vez más para eliminar el máximo de ácido clorhídrico libre.

145

b) Al cloruro de ácido así preparado, se le añaden 15,500 litros de benceno, luego, agitando y entre 10 y 20° C, 581 g de N-dietilaminoetilamina; se agita 1/2 hora, se filtra y se lava con benceno.

150

Peso 1475-1600 g
 Rendimiento 85-95 %
 P.F. 124-125° C.

155

c) Se puede recristalizar por disolución del producto en 20 volúmenes de benceno en ebullición, decoloración con negro decolorante, enfriamiento, filtración y secado.



286459

160 Rendimiento de purificación 85-90 %
 P.F. 126° C.
 Nitrógeno 8,02-8,12%
 (teoría: 8,08 %)

165 Se puede realizar la esterificación del cloruro de 2-ali-
 loxi-4-cloro-benzoílo mediante beta-dietilamino-etanol o
 morfolino-etanol, y obtener también el clorhidrato o las -
 otras sales de adición de ácido de una manera parecida a la
 preparación, descrita anteriormente, de la amina y de su -
 clorhidrato.

Ejemplo 2

Preparación de la 2-aliloxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietil-
aminoetil)-benzamida.

170 En primer lugar, se prepara de la siguiente manera el re-
 activo trifluorometilado necesario para la reacción de pre-
 paración del ácido benzoico de partida:

175 Se prepara primero el meta-nitro-fluorometilbenceno por
 nitración del trifluorometilbenceno en solución en ácido --
 sulfúrico concentrado en baño de hielo. Luego, se prepara
 la trifluorometil-anilina siguiendo el procedimiento si----
 guiente: se agitan enérgicamente 850 cm³ de alcohol al 95%,
 200 cm³ de agua, 205 g de nitro-fluoro-metil-benceno y 110
 cm³ de ácido clorhídrico, se añaden por pequeñas fracciones
 180 213 g de hierro en polvo y luego se calienta la mezcla du--
 rante 2 horas a 80° C. Se filtra la mezcla, se lava el pre-
 cipitado con alcohol, se evapora el alcohol, se absorbe el
 residuo con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato
 de sodio. Se obtiene un compuesto que hierve a 84° C á 14
 185 mm de mercurio.

Se disuelve luego este compuesto en una solución de áci-
do sulfúrico concentrado y se trata con nitrito de sodio á

286459



190

O: C. Se introduce entonces la solución de sal de diazonio obtenida en una solución hirviendo de ácido sulfúrico concentrado, arrastrando el vapor de agua por destilación, y se extrae el producto de destilación con porciones sucesivas de éter; previo secado y destilación, el punto de ebullición del producto es de 75° C á 14 mm/Hg. Por fin, se trata el meta-hidroxi-fenil-fluoroformo obtenido con etilato de sodio, se mezcla el fenato obtenido con anhídrido carbónico sólido y se calienta a 140° C, durante 2 horas, en autoclave. Se disuelve en agua el producto obtenido, se precipita con ácido clorhídrico, se filtra, se absorbe con una solución de carbonato de sodio, se vuelve a precipitar con ácido clorhídrico, se lava con agua y se seca. Se dispone entonces del ácido 2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico de partida para la reacción según la invención.

195

200

205

A - Se tratan 75 g de este ácido con 250 cm³ de metanol y 40 g de ácido sulfúrico concentrado, durante 30 horas, con reflujo. Se vierte la mezcla de reacción en un gran exceso de agua, se extrae con éter, se elimina el éter, y se recoge un compuesto que hierve a 94° C, a 10 mm/Hg, con un rendimiento del 80 %.

210

B - Se tratan 61 g de benzoato de 2-aliloxi-4-trifluorometil-metilo con 33 g de bromuro de alilo, en presencia de 42 g de carbonato de potasio y 200 cm³ de acetona, con reflujo, durante 10 horas. Previa filtración, se lava el precipitado con acetona, que se elimina. Se obtiene un compuesto que hierve a 103° C, a 2 mm/Hg, con un rendimiento del 80%.

215

C - Se calientan con reflujo, durante 2 horas, 100 g de este benzoato con una mezcla de 350 g de potasa, 250 cm³ de agua y el complemento hasta 1000 cm³ de metanol. Se vierte



220 la mezcla de reacción en agua y se precipita el producto --
con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado, se lava --
con agua y se seca. Su punto de fusión es de 99-110° C. Se
calientan 56 g del mismo con 25 cm³ de cloruro de tionilo
en 200 cm³ de benceno hasta que cesa de desprenderse gas y
luego se evapora el benceno. Se obtiene así el cloruro del
ácido.

225 D - Se disuelven 29 g de cloruro de ácido así obtenido -
en 200 cm³ de cloroformo y se enfría en baño de hielo agi--
tando y añadiendo a gotas 25 g de dietil-amino-etilamina. -
Se prolonga la agitación durante 1 hora más a temperatura -
ambiente. Se lava la solución con agua, se seca sobre sul-
fato de sodio y se evapora el disolvente. Se absorbe la ba
230 se con etanol saturado de ácido clorhídrico hasta alcanzar
un pH ácido. Se añade una pequeña cantidad de éter seco y
se deja que se produzca la cristalización. El compuesto -
obtenido presenta un punto de fusión de 103° C.

235 De manera similar, pueden obtenerse los compuestos cuyas
propiedades se enumeran en la Tabla I siguiente.

240 Como se indica anteriormente, los compuestos de la fami-
lia definida por la fórmula general indicada anteriormente
presentan propiedades antitusivas excepcionales, ofreciendo
sobre la codeína la ventaja de una toxicidad mucho menor y
de la ausencia de toda acción deprimente sobre el sistema -
respiratorio central y sobre la motilidad intestinal. Ade-
más, presentan una actividad antihistamínica sin efectos se
cundarios perjudiciales.

280459

TABLA I

Compuesto no	EM	PF (°C)	Caracteres
1	347	125/127	Polvo blanco, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter
2	381,5	108/109	Polvo blanco, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter.
3	516,5	80/81	Polvo cristalino, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter
4	353,5	67/68	Polvo higroscópico, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter
5	333	133/135	Polvo cristalino, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter.
6	361	151/152	Polvo cristalino, blanco, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter, acetato de etilo.
7	387	152/153	Polvo blanco, soluble en agua, alcohol.
8	390,5	93/94	Polvo blanco, soluble en agua, alcohol, insoluble en éter

DL50 ratón (oral) mg/kg	Dosis antitúsviva por vía intraductal mg/kg	apreciación
750	25	
1370	25	
700	25	++
>1000	50	++
1000	50	+++
>1000	50	++
< 250	25	+++
< 250	50	+++

- Compuesto 1 : 2-aililoxi-4-cloro-N-(beta-dietilaminometil)
- Compuesto 2 : 2-aililoxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietil)
- Compuesto 3 : 2-aililoxi-4-cloro-N-(gamma-dietilaminoprop)
- Compuesto 4 : 2-aililoxi-4-trifluorometil-N-(beta-dimetil)
- Compuesto 5 : 2-aililoxi-4-cloro-N-(gamma-dimetilaminoprop)
- Compuesto 6 : N₁(2-aililoxi-4-cloro)-benzoin-N₂-etanol-p
- Compuesto 7 : 2-aililoxi-4-cloro-N-metilhexil-aifa-d
- Compuesto 8 : 2-aililoxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietil)

- benzamida (olorhidrato)
- aminoetil)-benzamida (olorhidrato)
- il)-benzamida (citrato)
- laminoetil)-benzamida (olorhidrato)
- pil)-benzamida (olorhidrato)
- ipetazina (olorhidrato)
- imetilaminobenzamida (olorhidrato)
- amino-n-propil)-benzamida (olorhidrato)

245

250

255

260



283459



265

Se indicarán a continuación los resultados de ensayos -- farmacológicos realizados con los dos compuestos específicos cuya preparación ha constituido el objeto de los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

Ensayos comparativos entre la codeína y la 2-aliloxi-4-cloro-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida, por una parte, y la 2-aliloxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida (en la forma de sus clorhidratos), por otra.

270

Se determina la DL 50 en ratones por el método de BERENS & KARBER. Se administra el producto sometido a ensayo, en dosis crecientes, a lotes de 6 animales sometidos a observación durante 48 horas. En estas condiciones, se ha comprobado que, para el fosfato de codeína, la DL 50 por administración oral es de 470 á 650 mg/kg según los autores, mientras que por administración intravenosa es de 110 mg/kg. La DL 50 del compuesto del Ejemplo 1 es de 61 mg/kg por vía intravenosa y de 740 mg/kg por vía oral. La DL 50 del compuesto del Ejemplo 2 es de 1370 mg/kg por vía oral.

275

280

Se determina la acción antitusiva por la técnica de DOMENJOZ (Arch. Exp. Path. Pharm. 215, 19, 1952), haciendo intervenir la excitación eléctrica del nervio laríngeo superior del gato. El producto sometido a ensayo es administrado por vía intraduodenal en dosis crecientes. Se comprueba que, para el compuesto del Ejemplo 1, una dosis de 12,5 mg/kg provoca ya una acción visible, aunque irregular, y que una dosis de 25 mg/kg provoca una supresión total de la tos.

285

290

Este efecto antitusivo empieza de 5 á 10 minutos después de la administración, persiste durante aproximadamente 1 hora y no va acompañado de depresión respiratoria. Para el compuesto del Ejemplo 2, la dosis de 12,5 mg/kg provoca una

286459²⁶ MAR



295

acción muy marcada, pero relativamente corta (30 minutos), y la dosis de 25 mg/kg provoca la supresión de la tos a los 15 minutos de la administración y se mantiene durante 1 hora. Con 50 mg/kg, el efecto se prolonga hasta 3 horas.

300

En comparación, el fosfato de codeína, en las mismas condiciones experimentales, posee una acción antitusiva comparable con la de una dosis de 5 mg/kg, pero es preciso elevar esta dosis a 10 mg/kg para obtener una supresión completa de la tos y, con esta última dosis, la acción antitusiva de la codeína va acompañada de una considerable reducción del ritmo respiratorio.

305

Como se indica anteriormente, se ha comprobado además que los compuestos según la invención no ejercen acción depresiva y no provocan modificación alguna de los movimientos peristálticos intestinales, contrariamente a la codeína y a los otros derivados de la morfina.

310

Los compuestos farmacéuticos que contienen los compuestos activos según la invención pueden recibir forma de preparados líquidos, de comprimidos, de grageas, de supositorios y análogos. En el caso de los líquidos, la concentración del ingrediente activo es preferiblemente del orden de 1 g por litro, siendo la posología de 3 á 4 cucharadas soperas por día. En el caso de los comprimidos, cada uno contiene de 25 á 50 mg, con una posología de 1 á 6 comprimidos por día. En el caso de los supositorios, cada uno contiene de 10 á 50 mg de ingrediente activo, siendo la posología de 1 á 2 cada 24 horas.

320

Según una característica complementaria importante de la invención, se pueden presentar los compuestos de acción antitusiva, descritos anteriormente, en forma de comprimidos efervescentes en los cuales la composición del excipiente -



286459

325

esté prevista de modo que reduzca los riesgos de las gastralgias que van frecuentemente asociadas a la ingestión de los antitusivos y al estado de los pacientes atacados por la tos.

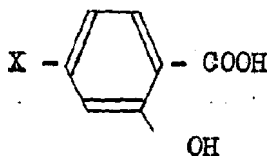
N O T A

330

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de las Patentes francesas núms. P.V. 896.591 de 5 de Mayo de 1.962 y P.V. 901.887 de 25 de Junio de 1.962, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

335

1ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTITUSIVOS ", caracterizado por hacerse reaccionar con butanol el ácido de fórmula:



340

de modo que se obtiene el benzoato de butilo correspondiente; se hace reaccionar este benzoato de butilo con un halogenuro de alqueno, de modo que se obtiene el 2-alquenilo-xi-4-halógeno(o halógeno-alquil)-benzoato de butilo correspondiente; se saponifica este último con sosa, de modo que se obtiene el ácido 2-alquenilo-xi-4-alquil-(o halógeno-alquil)-benzoico correspondiente; y por fin se prepara el cloruro de ácido de este último por reacción con el cloruro de tionilo y se hace reaccionar con la amina correspondiente - al significado de R₁ y R₂ (o con el dialquilamino-etanol o la amina heterocíclica-etanol correspondiente al significado de R₁ y R₂) y se recoge el derivado correspondiente a la fórmula general:

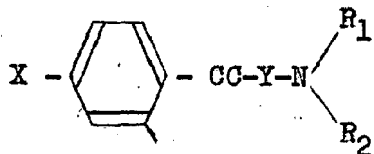
350

2ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS



TOS ANTITUSIVOS ", caracterizado por estar definidos los mismos por la fórmula general:

355



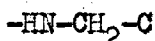
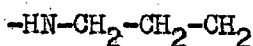
OR

en la cual X representa un átomo de halógeno y más especialmente cloro o un grupo halógeno-alquilo y más especialmente un trifluoro-metilo.

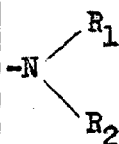
360

R representa un radical alqueno y más especialmente alilo. Y representa uno de los grupos siguientes:

365



370



representa una amina terciaria elegida en uno de los dos grupos constituídos por:

- las dialquilaminas como la dimetil-, la dietil-, la dipropil-, la diisopropil-amina, etc.

- la morfolina, la piperidina, la pirrolidina y otras aminas heterocíclicas,

375

y sus sales de ácido correspondientes, por ejemplo con los ácidos clorhídrico, fosfóricos, cítrico, maleico, etc.

380

3ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTITUSIVOS ", caracterizado, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, por consistir en la 2-aliloxi-4-cloro-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida, la 2-aliloxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietilaminoetil)-benzamida, la 2-aliloxi-4-cloro-N-gama-dietilaminopropil-benzamida, la 2-aliloxi-4-trifluorometil-

280459⁶ MAR



385

-N-(beta-dimetilaminoetil)-benzamida, la 2-aliloxi-4-cloro-N-(gama-dimetilaminopropil)-benzamida, la N₁-(2-aliloxi-4-cloro)-benzoil-N₂-etanol-piperazina, la 2-aliloxi-4-cloro-N-metilciclohexil-alfa-dimetilaminobenzamida, o la 2-aliloxi-4-trifluorometil-N-(beta-dietilamino-n-propil)-benzamida, en sus clorhidratos o en sus citratos.

390

4ª.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, -----

p o r

395

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTITUSIVOS "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de quince hojas, escritas a máquina -- por una sólo.

400

Madrid, 26 MAR 1963

P.A.,