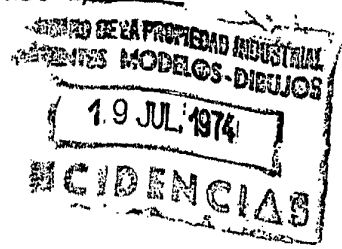


401174



P.- 50.362

Case 1/409

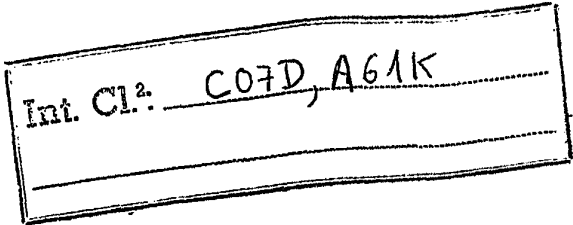


MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana



establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
ALCOHILICOS DEL ACIDO TIOLCARBAMIDICO BASICAMENTE
SUSTITUIDOS".

(Clase Internacional C07d)

15-7-74

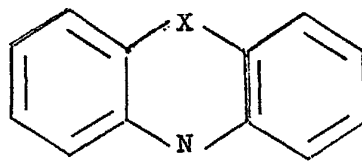
401174

19 JUL 1974



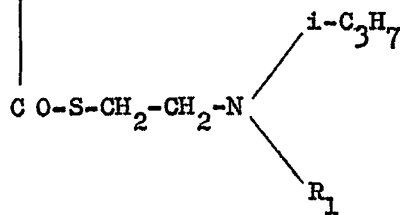
La invención trata de nuevos compuestos de
fórmula general I

5



I

10



en la que

15

X representa el grupo etileno o vinileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$), así como un átomo de oxígeno o de azufre;

R_1 representa un radical alcohólico de 1-4 átomos de carbono, en su caso de cadena ramificada; así como de sus sales por adición de ácido y de sus sales cuaternarias, de procedimientos para su preparación, y de su utilización en preparados farmacéuticos.

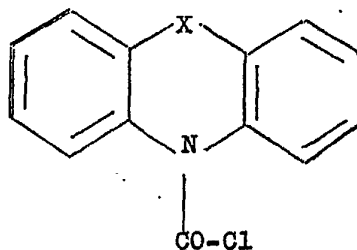
20

Para la preparación de los nuevos compuestos, se ha acreditado especialmente el siguiente procedimiento: Reacción, en una forma conocida de por sí, de un compuesto de fórmula general II

25

10.7.74

401174

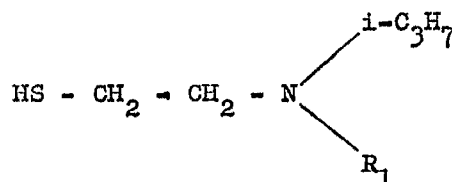


II

5

en la que X tiene los significados antes mencionados, con mercaptanos básicamente substituidos de fórmula general III

10



III

15

en la que R_1 tiene los significados antes citados (o con sus sales de metal alcalino), en un disolvente orgánico como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno, dioxano, piridina, quinolefina o trietilamina en presencia de aceptores de ácido, como por ejemplo una amina terciaria, hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, alcoholato sódico (en la que, si se desea, el componente básico de la reacción, de fórmula general III, o un disolvente básico, puede asumir el papel de aceptor de ácido), como se describe por ejemplo en la obra Methoden der Organischen Chemie ("Métodos de Química Orgánica"), de Houben-Weyl, 4ª edición, tomo 9, página 835 (1955).

20

25

Los compuestos de fórmula general II utilizados como materiales de partida son en parte nuevos y pue-

10.7.74

401174



den obtenerse según procedimientos de por sí conocidos, como se describen por ejemplo en la obra Methoden der Organischen Chemie ("Métodos de Química Orgánica"), de Houben-Weyl, 4ª edición, tomo 8, página 117 (1952).

5 Los mercaptanos basicamente substituidos de fórmula general III, que se emplean además, son igualmente nuevos en parte y se pueden preparar según procedimientos conocidos, por ejemplo por reacción de las aminas correspondientes con sulfuro de etileno, como se describe en el artículo de B. Hansen, Acta chem. scand., 13, 151 (1951), o bien por hidrólisis a partir de los clorhidratos del cloruro de dialcoholaminoetilisotiuronio según N.F. Albertson y R.O. Clinton, J. Am. Chem. Soc., 67, 1223 (1945).

10 Los nuevos productos finales de fórmula I así obtenidos pueden transformarse según métodos usuales en sus sales por adición de ácido o sus sales cuaternarias.

15 Para la formación de sales por adición entran en consideración de preferencia ácidos con un anión fisiológicamente inocuo, como por ejemplo un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, etc...

20 La síntesis de los compuestos cuaternarios

25 10.7.74



401174

se consigue haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general I con compuestos adecuados para la cuaternización, como por ejemplo halogenuros de alcohol, ésteres de ácido sulfúrico o ésteres de ácido metanosulfónico.

5 Los compuestos de la invención constituyen buenos medicamentos. Se deben utilizar preferentemente como espasmolíticos. Como en los compuestos de la invención se reducen la toxicidad y los efectos secundarios indeseables, como la midriasis, la taquicardia y la inhibición de secreción salival (aptialia), la consecuencia para ellos es una amplitud de campo terapéutico muy favorable.

10 Los compuestos en los que X es un grupo etilénico o vinilénico muestran una actividad especialmente buena. El mejor efecto espasmolítico fué hallado en el (β-etilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbámico.

15 La dosificación es de 1-300 mg, preferentemente de 5-50 mg, y para soluciones inyectables es de 0,1 - 10 mg, preferentemente de 0,5 - 5 mg.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con otros fármacos, como son los hipnóticos o tranquilizantes. Entre las formas de administración apropiadas se citan por ejemplo las siguientes: tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emul

25 10.7.74

401174



5 siones o polvos dispersables. Tabletas adecuadas pueden
obtenerse por mezcla de la o las sustancias activas con
agentes coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes dilu-
yentes inertes, como el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, agentes disgregantes, como la fécula
de maiz o el ácido algínico, aglutinantes, como los almidones o la gelatina, lubricantes, como el estearato magnésico o el talco, y/o agentes para obtener efectos de liberación retardada, como el carboxipolimetileno, la carboximetilcelulosa, el acetato-ftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo).

10 Las tabletas pueden también constar de varias capas.

15 Correspondientemente se pueden preparar grageas por recubrimiento de núcleos preparados de forma análoga a las tabletas con agentes empleados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para obtener un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también constar de varias
20 capas. Igualmente la envoltura de la gragea puede constar también de varias capas para obtener un efecto de liberación retardada, pudiéndose utilizar los agentes coadyuvantes antes mencionados en el caso de las tabletas.

25 Los zumos de las sustancias activas o de las

10.7.74

401174



5 combinaciones de sustancias activas de la invención pueden
contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, co-
mo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un
agente para mejorar el sabor, por ejemplo sustancias aro-
máticas, como vainillina o extracto de naranjas. Pueden
contener además agentes coadyuvantes de la suspensión o
espesantes, como la carboximetilcelulosa sódica, agentes
humectantes, como por ejemplo los productos de condensa-
ción de alcoholes grasos con óxido de etileno, o substan-
cias protectoras, como los para-hidroxibenzoatos.

10 Las cápsulas que contienen una o más sustan-
cias activas o combinaciones de sustancias activas de la
invención pueden prepararse por ejemplo mezclando las sus-
tancias activas con excipientes inertes, como lactosa o
sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

15 Se pueden preparar supositorios apropiados,
por ejemplo, por mezcla con excipientes previstos al ob-
jeto, como son las grasas neutras o el polietilenglicol,
o bien sus derivados.

20 Los siguientes ejemplos sirven de aclaración
del invento, sin limitar su extensión

Ejemplos de administración farmacéutica
=====

a) Grageas

El núcleo de gragea contiene:

25 Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-

10.7.74

401174



	tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico	10,0 mg
	Lactosa	57,0 mg
	Fécula de maiz	30,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
5	Estearato magnésico	<u>1.0 mg</u>
		100,0 mg

Preparación

La mezcla de la sustancia activa con la lactosa y la fécula de maiz se granula con una solución acuosa de gelatina al 10% a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1 mm, se seca a 40°C y se tritura una vez más a través de un tamiz. El granulado así obtenido se mezcla con estearato magnésico y se comprime. Los núcleos así obtenidos se recubren en la forma habitual con una envoltente que se aplica mediante una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas ya preparadas se pulimentan con cera de abejas. Peso final de las grageas 150 mg.

b) Tabletas

20	Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-dioéster del ácido iminoestilben-carbamídico	16 mg
	Lactosa	90 mg
	Fécula de maiz	64 mg
	Almidón soluble	8 mg
	Estearato magnésico	<u>2 mg</u>
25		180 mg

10.7.74

15 JUL 1974



401174

Preparación

5 Se granulan la sustancia activa y el estearato magnésico con una solución acuosa del almidón soluble, se seca el granulado y se mezcla intimamente con la lactosa y la fécula de maiz. La mezcla se comprime luego para formar tabletas de 180 mg de peso.

c) Supositorios

Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-tioéster
del ácido iminoestilben-carbamídico 30 mg
10 Masa para supositorios 1670 mg
1700 mg

Preparación

15 La sustancia finamente pulverizada se incorpora con agitación por medio de un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa se cuele a 35°C en moldes que antes se han enfriado ligeramente.

d) Ampollas

Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-tioéster
20 del ácido fenoxazin-carbamídico 0,5 mg
Cloruro sódico 18,0 mg
Agua destilada hasta 2,0 ml

Preparación

25 La sustancia activa y el cloruro sódico se disuelven en agua bidestilada hervida, la solución se filtra has

10.7.74

401174



ta quedar exenta de partículas en suspensión y se carga en ampollas de 2 cm³ bajo condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas se esterilizan y se cierran. Cada ampolla contiene 0,5 mg de la sustancia activa.

5

EJEMPLO 1

Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico

5 A la solución hirviente de 77,4 g (0,3 moles) de cloruro de ácido iminodibencil-carbamídico en 210 ml de tolueno se le añaden gota a gota y agitando, bajo una atmósfera de nitrógeno y en el transcurso de media hora, 10 44,1 g (0,3 moles) de etilisopropilaminoetanotiol y 30,3 g (0,3 moles) de trietilamina, disueltos en 90 ml de tolueno y la mezcla se calienta durante 3 horas a reflujo.

15

Después de enfriar, se filtra con succión, la fase en tolueno se extrae por agitación 3 veces con 250 ml cada vez de una solución acuosa tampón de pH 2, y acto seguido se extrae la fase orgánica 3 veces con 100 ml cada vez una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N.

20

La solución en ácido metanosulfónico se alcaliniza, enfriándola, con lejía de sosa y se extrae por agitación 3 veces con 200 ml de cloruro de metileno cada vez. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. Como residuo quedan 25 98 g (88,6% de la teoría) de (β -etilisopropilaminoetil)-

10.7.74

401174

15 J



tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico en forma oleosa, que se hace cristalizar a fondo lentamente.

Punto de fusión: 76-78°C.

5 El clorhidrato preparado en la forma habitual tiene un punto de fusión de 224-227°C.

De forma análoga al ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2

10 Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico, a partir de cloruro del ácido iminodibencil-carbamídico y de β -diisopropilaminoetanotiol.

Punto de fusión: 206-208°C

EJEMPLO 3

15 Clorhidrato del (β -metilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbámico, a partir de cloruro del ácido iminodibencil-carbamídico y de β -metilisopropilaminoetanotiol.

Punto de fusión: 215-217°C

20 EJEMPLO 4

Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminoestilben-carbamídico, a partir de cloruro del ácido iminoestilben-carbamídico y de β -diisopropilaminoetanotiol.

25 Punto de fusión: 203-205°C

10.7.74

401174



EJEMPLO 5

Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-tioés-
ter del ácido fenotiazin-carbamídico, a partir del cloruro
del ácido fenotiazin-carbamídico y de β -diisopropilaminoe-
tanotiol.

5

Punto de fusión: 198-200°C

EJEMPLO 6

Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido fenotiazin-carbamídico, a partir de clo-
ruro del ácido fenotiazin-carbamídico y del β -etilisopro-
pilaminoetanotiol.

10

Punto de fusión: 210-212°C

EJEMPLO 7

Clorhidrato del (β -diisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido fenoxazin-carbamídico, a partir de clo-
ruro del ácido fenoxazin-carbamídico y de β -diisopropila-
minoetanotiol.

15

Punto de fusión: 217-219°C

EJEMPLO 8

Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido fenoxazin-carbamídico, a partir de clo-
ruro del ácido fenoxazin-carbamídico y de β -etilisopropi-
laminoetanotiol.

20

Punto de fusión: 208-210°C

25

10.7.74

401174



EJEMPLO 9

Bromometilato de (β -etilisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido iminodibencil-carbámico,

5 7,4 g (0,02 moles) de (β -etilisopropilaminoe
til)-tioéster del ácido iminodibencil-carbámico se dejan
3 días en reposo a la temperatura ambiente en contacto con
9,5 g (0,01 moles) de bromuro de metilo en 50 ml de aceto
nitrilo. La solución de reacción se concentra en vacío,
10 con lo que se obtienen 9,0 g de cristales (97,0% de la teo
ría).

El punto de fusión es de 204-205°C

De forma análoga al ejemplo 9 se prepararon
los siguientes compuestos:

EJEMPLO 10

15 Bromometilato del (β -diisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido iminodibencil-carbámico, a partir de
(β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-
carbámico y de bromuro de metilo.

Punto de fusión: 205-207°C

20

EJEMPLO 11

Bromometilato del (β -diisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido iminoestilben-carbámico, a partir de
(β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminoestilben-
carbámico y de bromuro de metilo.

25

Punto de fusión: 225-227°C

10.7.74

401174



EJEMPLO 12

Bromometilato del (β -diisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido fenotiazin-carbamídico, a partir de
(β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido fenotiazin-
5 carbamídico y de bromuro de metilo.

Punto de fusión: 205-207°C

EJEMPLO 13

Bromometilato del (β -diisopropilaminoetil)-
tioéster del ácido fenoxazin-carbamídico, a partir de
10 (β -diisopropilaminoetil)-tioéster del ácido fenoxazin-car-
bamídico y de bromuro de metilo.

Punto de fusión: 207-208°C

EJEMPLO 14

Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-
15 tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico

14,7 g (0,1 moles) de β -etilisopropilaminoe
tanotiol y 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico anhi
dro se calientan en 100 ml de tolueno bajo una atmósfera
de nitrógeno hasta ebullición. A esta solución se le añ
20 de gota a gota la solución de 24,75 g (0,1 moles) de clo
ruro del ácido iminodibencil-carbamídico en 100 ml de to
lueno y la mezcla se pone en ebullición a reflujo durante
10 horas. Después de enfriar, se filtra con succión, la
fase en tolueno se extrae por agitación 3 veces con una
25 solución acuosa tampón de pH 2 y a continuación la solu-

10.7.74

401174



ción orgánica se extrae 3 veces con una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. La solución en ácido metano sulfónico se alcaliniza, enfriándola, con lejía de sosa y se extrae por agitación 3 veces con cloroformo. Después
5 de secar y concentrar la solución en cloroformo, queda el (β -etilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico en forma oleosa, que se cristaliza a fondo lentamente.

Punto de fusión: 76-78°C

10 El clorhidrato preparado en la forma habitual tiene un punto de fusión de 224-227°C

EJEMPLO 15

Clorhidrato del (β -etilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico

15 14,7 g (0,1 moles) de β -etilisopropilaminoetanotiol se calientan con 5,4 g (0,1 moles) de metilato sódico en 200 ml de metanol absoluto hasta ebullición durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separa por destilación, se añaden al residuo
20 24,75 g (0,1 moles) de cloruro del ácido iminodibencil-carbamídico en 320 ml de tolueno deseado y se calienta la mezcla a reflujo durante 10 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarla, la fase en tolueno se extrae por agitación 3 veces con una solución acuosa tampón
25 de pH 2 y se extrae seguidamente la solución orgánica con

10.7.74



401174 15 JUN 1974

una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N.

5 El extracto en ácido metanosulfónico se alcaliniza y se extrae por agitación con cloroformo. Después de secar y concentrar la solución clorofórmica quedan 28 g (75,8% de la teoría) de (3-etilisopropilaminoetil)-tioéster del ácido iminodibencil-carbamídico, de punto de fusión 76-78°C.

10 El clorhidrato preparado en la forma habitual tiene un punto de fusión de 224-227°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 27 de Marzo de 1971 bajo el N° P 21 14 893.6 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 REIVINDICACIONES

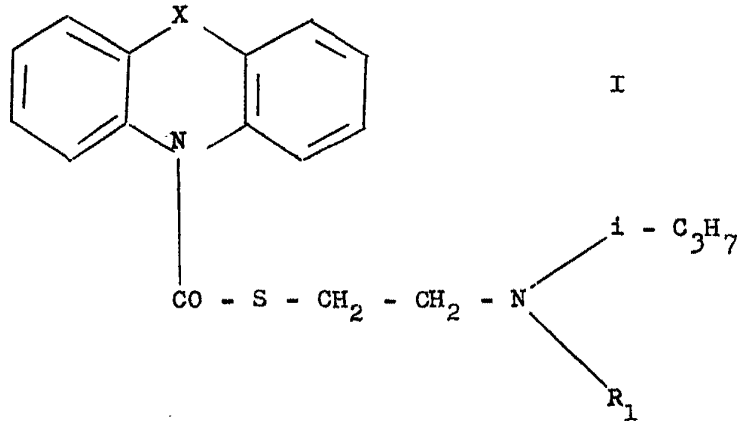
20 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alcohólicos del ácido tiolcarbamídico básicamente sustituidos de fórmula general

10.7.74

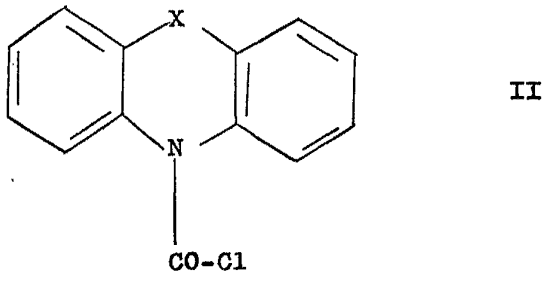


5



en la que X representa el grupo etileno o vinileno (-CH₂-
 10 CH₂- o CH=CH-), así como un átomo de oxígeno o de azufre;
 R₁ representa un radical alcohílico de 1-4 átomos de C,
 en su caso de cadena ramificada; así como de sus sales por
 adición de ácido y de sus sales cuaternarias, caracteriza
 do porque compuestos de fórmula general II

15



20

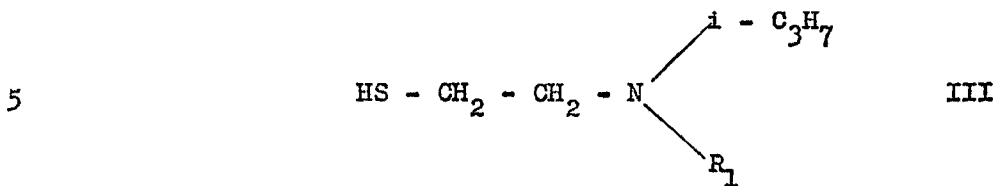
en la que X tiene los significados antes mencionados, se
 25 hacen reaccionar, según un procedimiento de por sí cono-

15-7-74

19 JUL 1974

401174

cido, con mercaptanos de fórmula general III



en la que R_1 tiene los significados antes mencionados.

10 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS ESTERES ALCOHILICOS DEL ACIDO TIOLCARBAMIDICO BA-
SICAMENTE SUSTITUIDOS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con
los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 JUL. 1974

P. A.

20

Asiento de Lizahuru


25

10.7.74

J.E.P.