

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	469060	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			22 ABR. 1978		

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E07C 103/52; A61K37/02		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados tioprenflicos con actividad farmacológica".

71	SOLICITANTE (ES)	INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.
----	------------------	--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	SANTA PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona)
	Centro Industrial Santiga - Argenters, 6

72	INVENTOR (ES)	D. Jorge ADSARA DALMAU D. Silvano CASADIO D. Miguel RIBALTA BARO D. Leónida BRUSEGHINI
----	---------------	---

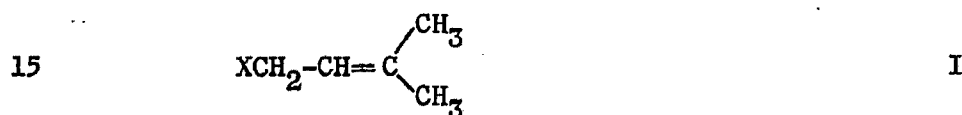
73	TITULAR (ES)	
----	--------------	--

74	REPRESENTANTE	D. Pedro SUGRAÑES MOLINE, Agte. Of. Prop. Ind. BARCELONA- Provenza, 304
----	---------------	--

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tioprenílicos, los cuales poseen una interesante acción mucolítica que
5 supone una mejora evidente con respecto a la acción de la S-carboximetilcisteína, mucolítico de reconocida eficacia farmacológica (Ver Martindale: The Extra Pharmacopoeia 27 Edición - Pharmaceutical Press Pag. 61). Como se verá más adelante, esta mejora consiste tanto en una menor toxicidad,
10 como en una acción mucolítica más eficaz.

El procedimiento reivindicado en la presente Patente de Invención, consiste en hacer reaccionar en un medio hidroalcohólico y a pH básico, un haluro de prenilo del tipo I



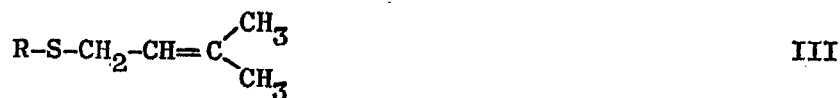
en donde X puede ser uno cualquiera de los halógenos (Cl, Br, I, F), de preferencia cloro o bromo por ser más adecuados, con un compuesto del tipo II, es decir, poseedor de grupos mercaptano,



donde R puede ser un resto alifático, aromático o heterocíclico, substituido o sin substituir.

Por este procedimiento se obtienen derivados tio-

prenílicos de fórmula de tipo III.



en donde R es el mismo resto que en el compuesto II.

La reacción se efectúa añadiendo lentamente el
5 haluro de prenilo I, sobre una disolución del compuesto
II en una mezcla hidroalcohólica a pH básico, a tempera-
tura entre 0°C y la de ebullición del disolvente, y bajo
una agitación que se mantiene hasta algunas horas después
de acabada la adición.

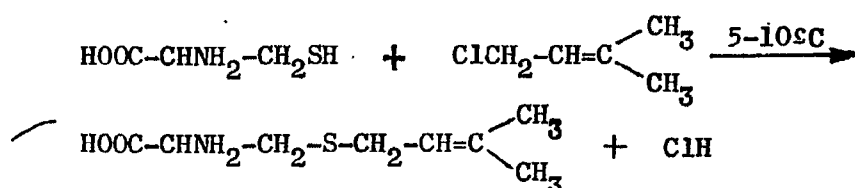
10 Al detener la agitación, se recoge el producto
de reacción; en caso de que sea un sólido, mediante filtra-
ción; y en caso de que sea un líquido, mediante extracción
con un solvente orgánico. Seguidamente se puede purifi-
car el producto por recristalización en el primer caso, o
15 por destilación en el segundo.

El compuesto II puede ser en particular, un mer-
captoaminoácido como la cisteína o también un mercapto-
benzotiazol, sustituido o no, tal como se describe a conti-
nuación en los ejemplos que se dan a título informativo no
20 limitativo:

Ejemplo 1

Obtención del ácido 2-amino-3-preniltiopropánico (ITA-275).

La reacción total que se produce es la siguiente:



El método operativo es el siguiente:

A una solución continuamente agitada de 200g (1,27 m) de clorhidrato de cisteína en 1300 cc de NaOH 2N y 1000 cc de etanol, a una temperatura entre 5 y 10°C, se añaden lentamente 132,7 g (1,27 m) de cloruro de prenilo.

Antes de acabar la adición, comienza a precipitar un sólido blanco cristalino. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente toda la noche.

A continuación se filtra, se lava con etanol y se seca, obteniéndose 137,4 g (57 %) de ácido 2-amino-3-preniltiopropoico, sólido blanco cristalino de p.f. = 208°C (d).

La CCF (etanol / agua 7:3) revelada con ninhidrina da mancha única.

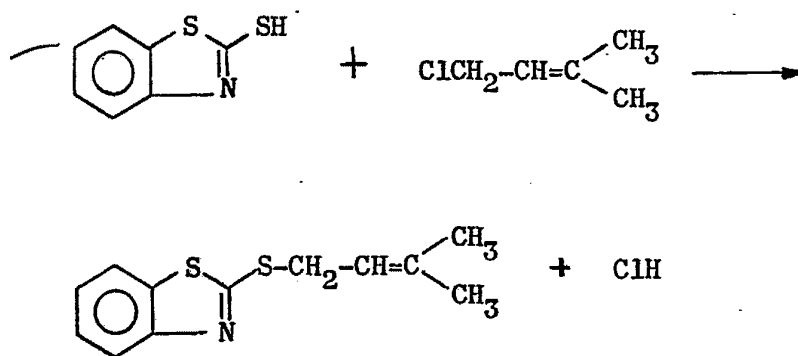
15	Proporción de azufre (%) = S Teórico	S Hallado
	16,95	16,93

I.R. (BrK) : Bandas intensas a 1615,1578,1480,1410 cm⁻¹.

Ejemplo 2

Obtención del 2-preniltiobenzotiazol (ITA - 276).

20 La reacción total que se produce es la siguiente:



El método operativo es el siguiente:

A una solución continuamente agitada de 100 g (0,60 m) de 2-mercaptobenzotiazol en 600 cc de NaOH 2N y 750 cc de etanol a una temperatura entre 5 y 10°C, se añaden lentamente 87 g (0,83 m) de cloruro de prenilo. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente, durante 5 horas.

El aceite separado de la solución hidroalcohólica, se extrae con tres porciones de 200 cc de cloruro de metileno.

Los tres extractos reunidos, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y seguidamente se procede a eliminar el disolvente por ebullición.

Se obtiene 135 g (96 %) de un crudo bastante puro. Por destilación entre 148 y 150° a 0,9 mmHg de presión, se obtienen finalmente 103,1 g de 2-preniltio- benzotiazol (73 %) de $n_D^{20} = 1.6404$.

La CCF (cloruro de metileno) da mancha única.

IR (film) : Bandas intensas a 1457, 1425 y 992 cm^{-1} .

RMN(DCl_3): $\delta = 7,43$ ppm (centro aritmético del sistema aromático).

$\delta = 5,36$ ppm (triplete olefínico).

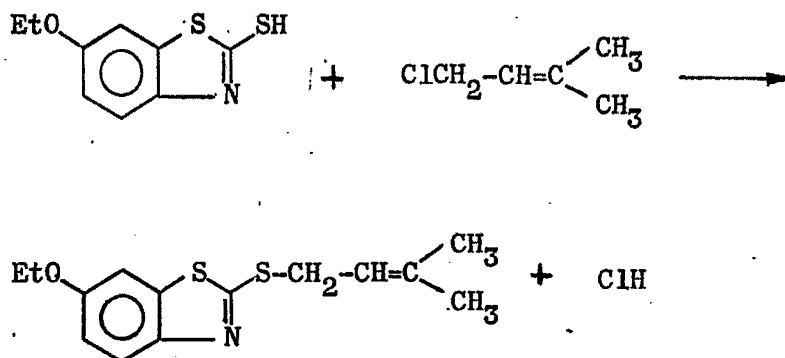
$\delta = 3,95$ ppm (doblete metilénico).

$\delta = 1,68$ ppm (singulete de los metilos).

Ejemplo 3

Obtención del 6-etoxi-2-preniltiobenzotiazol (ITA - 277).

La reacción total que se produce es la siguiente:



El método operativo es el siguiente:

A una solución continuamente agitada de 12,0 g (0,05 m) de 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol en 75 cc de NaOH 2N y 100 cc de etanol a temperatura ambiente, se añaden lentamente 7,7 g (0,07 m) de cloruro de prenilo. Enseguida comienza a precipitar un sólido blanco cristalino.

Se mantiene la agitación durante una noche a temperatura ambiente, se filtra, se lava con etanol y se seca, obteniéndose 13,2 g (83 %) de 6-etoxi-2-preniltiobenzotiazol de p.f. = 51 - 53°C.

Por recristalización en etanol, se obtiene un producto mas puro, de p.f. = 54 - 56°C.

La CCF (cloruro de metileno) da mancha única.

I.R.(Brk) : Bandas intensas a 1600 1450 1225 y 1000 cm^{-1} .

RMN (DCl_3C): $\delta = 7,23$ ppm (centro aritmético del sistema aromático).

$\delta = 5,36$ ppm (triplete olefínico).

$\delta = 3,92$ ppm (doblete metilénico de los grupos etoxi y prenilo).

$\delta = 1,70$ ppm (metilos geminales).

$\delta = 1,35$ ppm (metilo del grupo etoxi).

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Se resumen a continuación las primeras pruebas de la actividad farmacológica de los nuevos productos cuyo procedimiento de obtención es objeto de la presente Patente de Invención:

Toxicidad

Las respectivas DL_{50} se han evaluado en ratón según el método de S.T. Litchfield y F. Wilcoxon (ver J.Pharmacol. Eptl. Therap. 96 (1949) 99), utilizando como referencia los mucolíticos S-carboximetilcisteina y N-acetilcisteina administradas en las mismas condiciones.

Los valores obtenidos se muestran en la tabla I, que se expone seguidamente.

Tabla I

Producto	Ratón: LD_{50} en mg/Kg (i.p.)
Acido 2-amino-3-preniltio- propanoico	2800
2-prenilbenzotiazol	1800
S-carboximetilcisteina	1800
N-acetilcisteina	600

Es evidente que la toxicidad es menor que la de los patrones de referencia, en particular en el caso del ácido 2-amino-3-preniltiopropánico.

Actividad Mucolítica.

5 Los nuevos compuestos cuyo procedimiento de obtención es objeto de la presente Patente de Invención, presentan una notable acción mucolítica, en parte atribuible a la presencia en la molécula del grupo prenilo.

Esta actividad se ha evaluado en ratón por el método de la eliminación de fluoresceína sódica, descrito por H. Mawatari en 1976 (Ver Kagoshima Daigaku Igaku Zasshi (1976)561).

El método consiste en la medición de la cantidad de fluoresceína sódica eliminada por el fluido del tracto respiratorio que se deposita en la luz del árbol respiratorio, y permite comparar el aumento de secreción traqueo-bronquial que produce un determinado compuesto, para un número de animales dado, respecto a la cantidad de secreción que se ha producido en número igual de animales, a los que se ha administrado solo el correspondiente vehículo.

En la tabla II expuesta a continuación se muestran los aumentos de secreción en tanto por ciento (%) que producen el ácido 2-amino-3-preniltiopropánico, el 2-preniltiobenzotiazol y el 6-etoxi-2-preniltiobenzotiazol, comparados con el aumento producido por la S-carboximetilcisteína, utilizada en este caso como patrón de referencia.

TABLA II

	Tratamiento	Dosis en ratón en mg/kg. (p.o.)	(*) Vehículo	% aumento
5	Acido 2-amino-3-preniltiopropoico	500	Tween 80 al 1% + carboximetilcelulosa al 2% en suero fisiológico	41,99
	2-preniltiobenzotiazol	500	Parafina.	57,17
10	6-etoxi-2-preniltiobenzotiazol	500	Tween 80 al 1% + carboximetilcelulosa al 2% en suero fisiológico	11,99
	S-carboximetilcisteina	500	Suero fisiológico	28,95

15 (*) A los animales de referencia se les ha administrado el vehículo a la dosis de 10 mg/kg en iguales condiciones. Como se puede ver en la tabla, el ácido 2-amino-3-preniltiopropoico y el 2-preniltiobenzotiazol tienen una actividad mucolítica superior a la de la S-carboximetilcisteina.

20 USO TERAPEUTICO

El uso de los mucolíticos cuyo procedimiento de obtención, es aquí reivindicado, es recomendado en todo tipo de rinitis, sinusitis, traqueitis, faringitis, bronquitis, traqueobronquitis, bronquiectasias, bronconeumonía, bronconeumopatías crónicas, catarro broncopulmonar del fumador, etc.,

También tienen aplicación en la preparación para intervenciones quirúrgicas del tracto respiratorio, en tra -

queotomias, en prevención de complicaciones respiratorias postoperatorias, en prevención de complicaciones broncopulmonares de gripe, enfermedades infecciosas etc.

FORMAS DE ADMINISTRACION

- 5 Las formas de administración pueden ser variadas: inhalaciones, nebulizaciones, aerosoles, instilaciones directas de soluciones o suspensiones, jarabes, cápsulas, grageas, supositorios, etc.

DOSIFICACION

- 10 La dosificación recomendada en las diversas formas es la siguiente:

Cápsulas y grageas de 100 a 500 mg : (2 a 6 grageas al día según edad).

- 15 Soluciones del 2 al 5% (administración por ingestión) : 1 cucharada de 5 ó 15 cc según edad, tres veces al día.

- 20 Soluciones del 10 al 20% (nebulizaciones, o instilaciones directas).

Jarabes del 2 al 5% : 1 cucharada de 5 ó 15 cc según edad, tres veces al día.

- 25 En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención, podrán variar todos cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos
5 derivados tioprenílicos con actividad farmacológica, cuya formula es del tipo I



donde R puede ser un resto alifático, aromático, o heterocíclico, substituido o no, caracterizado por hacer reaccionar
10 un haluro de prenilo cuya fórmula es del tipo II



en donde X es uno cualquiera de los halógenos, con un compuesto poseedor de grupos mercaptano cuya fórmula es del tipo
III,



donde R es el mismo resto que en el compuesto I, teniendo lugar dicha reacción mediante la adición lenta del compuesto II sobre una disolución del compuesto III en un medio hidroalcohólico de pH básico, sometido a agitación continua.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1),
20 caracterizado porque una vez finalizada la adición del compuesto II se continúa la agitación durante varias horas, tras

lo cual se recoge el producto de reacción, mediante filtración en caso de ser un sólido, o mediante extracción con un disolvente orgánico en caso de ser un líquido.

5 3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado porque la temperatura de reacción puede variar dentro de márgenes muy amplios, siendo preferentemente la temperatura ambiente o una temperatura próxima a ella.

10 4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1), 2) y 3), caracterizado porque el compuesto III puede ser un mercaptoaminoácido, por ejemplo la cisteína.

5º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1), 2) y 3) caracterizado porque el compuesto III puede ser un mercaptobenzotiazol.

15 6º.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS TIOPRENILICOS CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA".

Consta la presente memoria de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 22 ABR. 1978

INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA,
S.A.

P.a.

20

PERO QUERER MEINE

P.F.

Fdo.: Enrique de Verdones