

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

|    |    |    |                       |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 10 | AI |
|    |    | 21 | 481.669               |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |    |
|    |    |    | 19-6-79               |    |    |

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

|    |              |        |         |    |           |
|----|--------------|--------|---------|----|-----------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32     | FECHA   | 33 | PAIS      |
|    | 31           | NUMERO | 4821/78 |    |           |
|    |              |        | 22-6-78 |    | Australia |

CADUCADO

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 61 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07C.149/24//A61K 31/095    |    |                                   |

54 TITULO DE LA INVENCION.

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE FENOXI-ALCOHILAMIDA"

71 SOLICITANTE (ES)

SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

PC Case 170

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

4, rue Théodule Ribot, 75017 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)

André ESANU

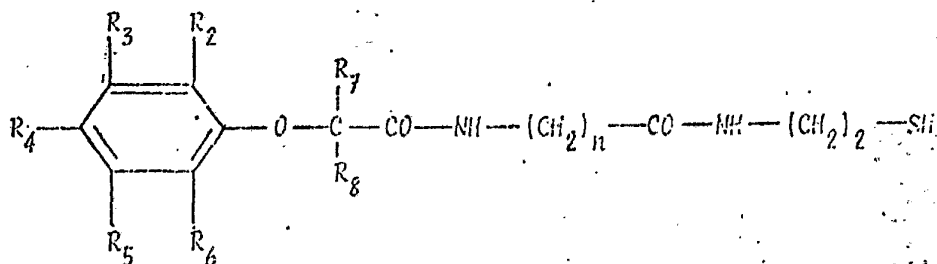
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.- 72.088)

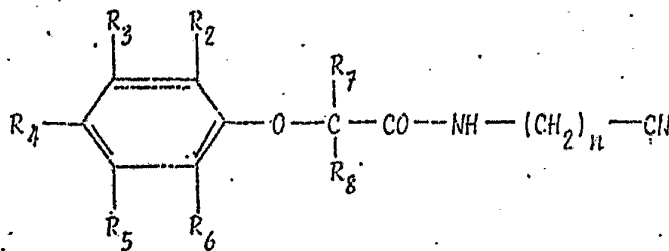
El presente invento se refiere a la preparación de nuevas fenoxialcoholamidas, interesantes especialmente en el campo de la inmuno-estimulación. Estos compuestos -- son: N-[(2-mercaptoetil-carbamoil)-(W-alcohol)]-fenoxi-  
 5 alcoholamidas, que pueden ser representadas por la fórmula general:



15 en la cual, por lo menos uno de los R no es hidrógeno, -- siendo R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno, alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono o ter-tiobutilo, siendo R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno, alcoholo infe-  
 20 rior de hasta 5 átomos de carbono o -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, siendo R<sub>4</sub> hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi de hasta 5 átomos de carbono, un grupo arilo o ariloxi, halógeno, un grupo hidroxilo o -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, siendo R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno o alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono, y --  
 25 siendo n un entero de 2 a 5 inclusive.

Estos compuestos pueden prepararse fácilmente, -- mediante reacción del cianuro de fenoxi alcohol carbamoil alcoholo de la fórmula:

25



sobre un exceso de cisteamina, en un disolvente polar a ebullición y, seguidamente, por tratamiento del compuesto así obtenido, a una temperatura de 40 a 80°C, mediante una solución clorhídrica.

5 La invención se entenderá mejor, a partir de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1: N-[2-mercaptoetil-carbamoil]-2-etil]-para--  
clorofenoxi-isobutiramida.

10 En un reactor de medio litro, equipado con medios de agitación y de calentamiento, se vierten 130 ml de metanol, 12,8 g (0,048 moles) de cianuro de 2-(para-clorofenoxi-isobutiramida)-etilo y, seguidamente, agitando, 18,5 g  
15 (0,24 moles) de cisteamina.

La mezcla de reacción se somete seguidamente a reflujo durante 5 horas, lo que conduce a un producto oleoso y a un precipitado, que se trata con éter dietílico, se lava con el mismo producto hasta pH neutro y, seguidamente, se coloca en un reactor de 1 litro con 350 ml de agua,  
20 y se somete a una corriente continua de nitrógeno; se añade lentamente una solución clorhídrica 0,1 N hasta pH 4,5 (14 ml) y se calienta la mezcla a 55-60°C, durante 5 horas.

25 A continuación se enfría y aparece un precipitado, que se separa, se lava con agua y, seguidamente, con éter dietílico; después de volver a tratar la fase de éter dietílico y de obtener un nuevo precipitado, se reúnen ambos precipitados, se lavan con agua, se secan, lo que conduce a 14 g (84,6%) de un producto cristalino y blanco, --  
30

que funde a 118°C (Tottoli), cuyo análisis muestra una perfecta correspondencia con la fórmula  $C_{15}H_{21}N_2O_3S$ . Este compuesto es insoluble en agua y soluble en etanol, sulfóxido de dimetilo, transcutoanol y cloroformo.

5

EJEMPLO 2: N-[(2-mercaptoetil-carbamoil)-2-etil]-3',5'-ditertiobutil-fenoxi-isobutiramida.

Se repitió el método del Ejemplo 1, pero se reemplazó el cianuro de 2-(para-clorofenoxi-isobutiramida)-etilo por cianuro de (3,5-di-ter-tio-butyl-fenoxi-isobutiramida)-etilo. Con un rendimiento del 67%, se obtuvo un producto cristalino y blanco, que fluiría a 113-114°C (Tottoli), cuyo análisis muestra una perfecta correspondencia con la fórmula  $C_{23}H_{38}N_2O_3S$ . Este compuesto es insoluble en agua. El cianuro de (3,5-di-ter-tio-butyl-fenoxi-isobutiramida) etilo, de partida, se preparó a partir de 3,5-di-ter-tio-butyl-fenol y cianuro de  $\alpha$ -bromo-isobutiramida-etilo, en presencia de sodio, en etanol.

15

20

EJEMPLO 3: N-[(2-mercaptoetil-carbamoil)-2-etil]-para-clorofenoxi-acetamida.

Se repitió el método del Ejemplo 1, pero se utilizó cianuro de 2-(para-clorofenoxi-isobutiramida)-etilo, en lugar de cianuro de 2-(para-clorofenoxi-acetamida)-etilo. Con un rendimiento del 63%, se obtuvo un producto cristalino y blanco, que fundía a 113°C (Tottoli), cuyo análisis muestra una perfecta correspondencia con la fórmula  $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$ . Este compuesto es insoluble en agua a la

25

30

temperatura ambiente, pero es soluble en sulfóxido de dimetilo y en transcutanol.

TOXICIDAD.-

5

Se determinó la DL 50, por vía oral, con ratones hembra. Los compuestos de la invención presentan una toxicidad mayor de 5 g/kg.

FARMACOLOGIA.-

10

Los compuestos de la invención tienen un efecto muy favorable, con un índice de protección del 100% sobre ratones (ratones suizos o C 3 H infectados por  $10^4$  Salmonella thyphimurium - cepa C 5, muy patógenos), con una sola dosis de 1 mg/ratón, administrada por vía oral, 10 días antes de la infección.

15

Todos los ratones tratados estaban vivos todavía, 17 días después de la infección. El 50% de los animales no tratados, murieron al sexto día, y el 100% al noveno día (experimento efectuado con tandas de 20 ratones).

20

El muramyl dipéptido, considerado como producto de referencia (véase L. Chedid y otros, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 74, 2089-2093, 1977 y L. Chedid y E. Lederer, -- Biochemical Pharmacology, 27, 2183-2186, 1978) utilizado en las mismas condiciones, ha dado como resultado una supervivencia carente de importancia en comparación con los animales de control.

25

Los compuestos presentan la misma eficacia a la dosis de 0,5 mg/ratón, pero únicamente si se administran entre 14 y 10 días antes de la infección. A la dosis ---

30

de 1 mg/ratón , son eficaces si se administran entre 14 y 6 días antes.

5 El aumento del índice de protección va acompañado de un aumento en el índice de anticuerpos producidos -- por las células linfocitarias de los animales tratados, en comparación con los animales de control.

Por lo tanto, estos compuestos actúan como un in muno-estimulante.

10

POSOLOGIA.-

En terapéutica humana, las dosis normales son de 0,1 g a 1 g, de 3 a 5 veces en cada estación.

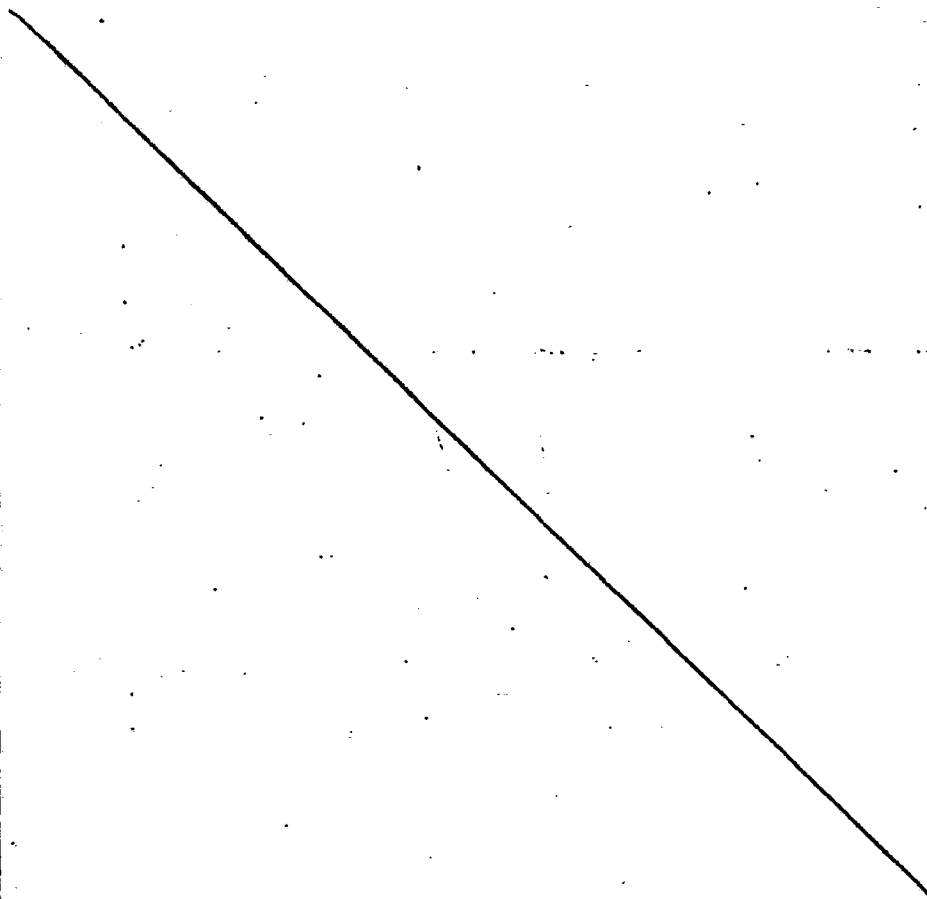
15

20.

25

30

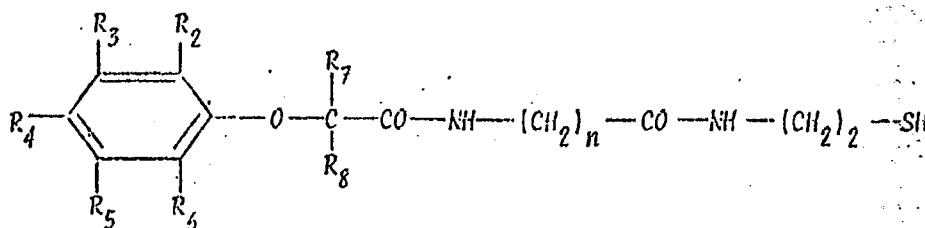
21.6.79



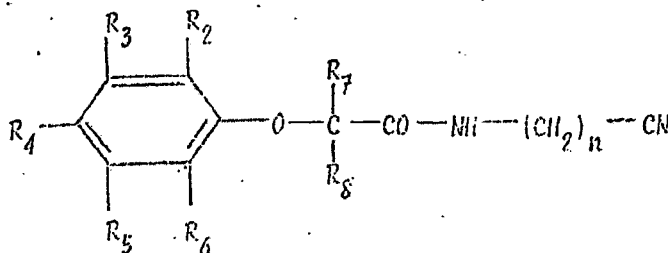
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados  
 fenoxi-alcoholamida de la fórmula:



en la que por lo menos uno de los R no es hidrógeno, siendo R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno, alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono o ter-tiobutilo, siendo R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno, alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono ó -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, siendo R<sub>4</sub> hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi de hasta 5 átomos de carbono, un grupo arilo o ariloxi, halógeno, un grupo hidroxilo ó -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, siendo R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, cada uno de ellos, hidrógeno, un grupo alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono, y siendo n un entero de 2 a 5 inclusive, que consiste en hacer reaccionar un cianuro de fenoxi-alcoholo-carbamoil-alcoholo de la fórmula:



5

sobre un exceso de cisteamina, en un disolvente polar a -  
 ebullición y, seguidamente, tratar el compuesto así obteni  
 do, a una temperatura de 40-80°C, mediante una solución -  
 clorhídrica.

10

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos deri  
 vados de fenoxi-alcoholamida.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a má  
 quina por una sólo cara.

15

Madrid, 26 JUN 1979.

P.A.

Fernando de Elizaburu  
 Por Poder

20

25

30

21.6.79  
 MT/.