

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

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

ES

(11) NUMERO	(10) A1
(21) 483.269	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
9-8-79	



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
932.747	10-8-78	E.U.A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C153/023/A61K31/185	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PREPARAR SALES DE ADICION DE ACIDO DE ESTERES 2-AMINOALCOHILICOS DE ACIDO BENZENO- Y TIOFENO-CARBOTIOICO".		
(71) SOLICITANTE (S)		(AHR CASE 364B)
A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, E.U.A.		
(72) INVENTOR (ES)		
Harry Randall Munson, Jr.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		(P.-72.577)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

BCP/.

FUNDAMENTO DEL INVENTO1. CAMPO DEL INVENTO

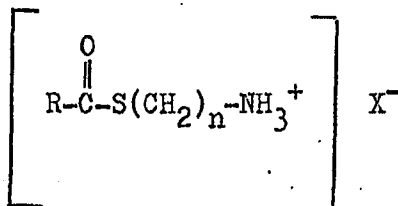
El presente invento se refiere a ciertos ésteres 2-aminoalcohólicos de ácido carbóticoico que poseen actividad mucolítica y se refiere particularmente a sales de adición de ácido del éster 2-aminoalcohólico del ácido benceno-, benceno sustituido- y 2-tiofen-carbotioico para combatir y reprimir la acumulación de mocos en un animal que presenta congestión del pulmón y composiciones para empleo como agentes mucolíticos.

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

La técnica anterior describe la síntesis del clorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido benceno-carbotioico, W.O. Foye y otros, J. Pharm. Sci. 51 (2), 168-71 (1962) pero no describe actividad mucolítica. La sustitución en el benceno no ha sido descrita. La técnica anterior describe ciertos agentes mucolíticos tales como N-acetil-cisteína que tiene un grupo sulfhidrilo libre, grupo que no poseen los compuestos del presente invento. A. L. Sheffner, Ann. N. Y. Acad. Sci. 106, 298-310 (1963) estableció el empleo de mucina-mucoproteína gástrica como medio de ensayo en el desarrollo de N-acetil-L-cisteína como un agente mucolítico en el tratamiento de enfermedades del pulmón.

RESUMEN DEL INVENTO

Los compuestos del presente invento son sales de adición de ácido de éster 2-aminoalcohólico del ácido benceno-, benceno sustituido- y 2-tiofen-carbotioico ilustradas generalmente por la fórmula siguiente:



Fórmula I

5 en la que;

R es 2-tiofeno, benceno o benceno sustituido con 1 a 3 radicales que se seleccionan de halógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior, carboxi o trifluorometilo y pueden ser iguales o diferentes y estar en varias posiciones en relación unos con otros en el anillo.

X⁻ es un radical cloro o bromo y n es 2 ó 3.

Los compuestos tienen actividad mucolítica y son útiles para disolver y diluir mocos en animales de sangre caliente que presentan o sufren congestión del pulmón.

15 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos descritos a continuación y representados por la fórmula I anterior, han sido mostrados por una modificación del método de S. J. Carne y otros, J. Phys. 242, 116 (1974) como se describe más adelante, mostrando tener actividad mucolítica en animales.

Los compuestos en los que se encontró que la actividad mucolítica era del mismo orden de magnitud que la N-acetil-L-cisteína en mucosa de estómago de rata son los compuestos preferidos que son:

25 1) monoclóhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido benceno-carbotioico,

2) monoclóhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido 4-clorobenceno-carbotioico,

3) monoclóhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido 4-metilbenceno-carbotioico,

4) monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-metoxibenceno-carbotioico,

5) monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 2-tiofeno-carbotioico.

5 El método empleado para establecer actividad mucolítica en los compuestos del presente invento es como sigue.

10 Ratas hembras Sprague-Dawley (Laboratorios Charles River) de 120-180 g se tienen en ayunas 16 horas sobre alambre, habiendo alojados dos animales por jaula. Para minimizar la coprofagia, las luces se dejaron encendidas durante el ayuno. Se dan oralmente a cada rata dos centímetros cúbicos de agua para minimizar los excrementos internos. 30 minutos más tarde se sacrifican las ratas por disección cervical. Se separan los estómagos, recortados de tejido en exceso y se descarta la parte epitelial. La porción glandular se corta suficientemente a lo largo de la curvatura mayor y la menor para facilitar la vuelta al revés del estómago antes de colocarlo en solución de fármaco. Los estómagos con un olor fecal o que contienen sustancias fecales visibles se descartan. Los estómagos se colocan en 10 cm³ de solución (agua o 50% de PEG 300-H₂O dependiendo de la solubilidad), que contiene 2,5 mg del compuesto de ensayo/ml durante 40 minutos. Después del tratamiento con el fármaco los estómagos se colocan en 10 cm³ de solución azul Alcian (solución 1) durante 90 minutos en donde el colorante forma complejo con la mucosa del estómago. Después de dos lavados sucesivos de 10 minutos en 10 cm³ de solución de sacarosa 0,25 M, (solución 2), los estómagos se colocan en 10 cm³ de solución de MgCl₂ 0,5 M (solución 3) durante una hora

para eliminar el colorante acomplejado. El líquido sobrenadante de $MgCl_2$ se agita con 10 cm^3 de éter dietílico en un embudo de separación de 60 cm^3 para separar los lípidos. La fase acuosa se drena en un tubo de Spectronic 20 y el tanto por ciento de transmisión se lee a $650\text{ m}\mu$ en un espectrofotómetro Spectronic 20. El tanto por ciento de transmisión se convierte en $\mu\text{g/ml}$ de azul Alcian en una curva patrón (P. Whiteman, Biochem. J. 131, 351-57 (1973)). Cada fármaco o vehículo fármaco (testigo) se ensaya en tres estómagos. Las diferencias medias entre los valores tratados y testigo se expresan en porcentajes.

Solución 1-Azul Alcian, 0,05% p/v (1 litro)

54,8 g sacarosa (0,15 M)

6,8 g acetato de sodio

900 cm^3 agua desionizada.

Se disuelve con un agitador magnético y se ajusta a pH 5,8. Se añaden 500 mg de azul Alcian 8 GN (Matheson Coleman & Bell Nº 8E13). Se completa hasta un litro en un matraz volumétrico. Se refrigera. Se usa solamente durante una semana.

Solución 2 - Sacarosa, 0,25 M (1 litro)

Se añaden 85,6 g de sacarosa a un matraz volumétrico de 1 litro. Se completa hasta el volumen con agua desionizada. Se usa solamente durante una semana.

Solución 3 - Cloruro de magnesio, 0,5 M (1 litro)

Se añaden 101,7 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ A.C.S. a un matraz volumétrico de un litro. Se completa el volumen con agua desionizada.

Por consiguiente es un objeto del presente invento proporcionar ciertas nuevas sales de adición de ácido

de éster 2-aminoalcohílico del ácido carbótico que tienen actividad mucolítica en un animal de sangre caliente.

Un objeto adicional es proporcionar un método para emplear sales de adición de ácido de éster 2-aminoalcohílico de ácido benceno-, benceno sustituido- y 2-tiofen-carbotioico como agentes mucolíticos para combatir la acumulación de mucosa en un animal de sangre caliente que sufre congestión de pulmón.

Todavía un objeto adicional es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos útiles para controlar la congestión debido a mocos en un cuerpo de animal de sangre caliente.

Objetos y ventajas adicionales del presente invento serán evidentes para los expertos en la técnica y otras también serán evidentes de la descripción siguiente del mejor modo de llevar a cabo el presente invento y de las reivindicaciones que se acompañan.

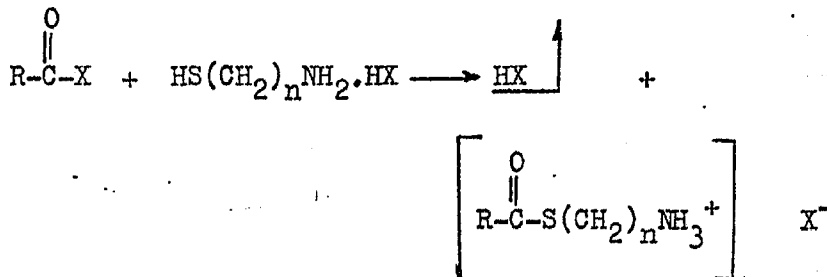
En la definición de los símbolos y en la fórmula I dada anteriormente, y cuando aparecen en cualquier otro lugar de las reivindicaciones y memoria, las expresiones tienen la significación siguiente.

"Benceno sustituido con 1 a 3 radicales" como se emplea en la presente memoria significará un radical fenilo que está sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados del grupo como se ha descrito antes bajo la definición de R y éstos sustituyentes pueden estar en varias posiciones disponibles del núcleo fenilo y cuando está presente más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en combinaciones de varias posiciones en relación de unas con otras. Los sustituyentes alcohilo inferior y alco-

xi inferior tienen cada uno preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono que pueden estar dispuestos en cadenas rectas o ramificadas. Ejemplos de los sustituyentes preferidos son los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, flúor, bromo, cloro, yodo, metoxi, etoxi, butoxi, carboxi y trifluorometilo.

METODO DE PREPARACION

Las sales de adición de ácido del éster 2-aminoalcohólico del ácido benceno-, benceno sustituido- y tiofen-carbotiico se preparan por procedimientos conocidos para preparar los derivados de benceno como se representa por la ecuación siguiente:



en la que R, n y X⁻ son como se han definido anteriormente.

Generalmente, los reaccionantes se mezclan y calientan sobre un chorro de vapor hasta que se forma una masa de cristales. La masa de cristales se rompe luego, se tritura con ligrofina y se recristaliza en etanol anhidro.

Los ejemplos siguientes de preparación de compuestos solo intentan ilustrar el presente invento y no ha de entenderse que limitan de ningún modo el invento.

Ejemplo 1

Monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido benceno-carbotiico.

Se calentó sobre un chorro de vapor durante 2 horas una mezcla de cloruro de benzoilo, 15 ml (aproximadamen-

te 0,13 mol) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol, 4,54 g (0,04 mol). Enfriando ligeramente se produjo una masa de cristales. Después de trituración con ligroína a 60-110°C, filtración y secado, los cristales fundieron a 177-180°C.

5 Diversas recristalizaciones en etanol anhidro produjeron un sólido incoloro que fundía a 178,5-179,5°C. Los análisis con resonancia magnética nuclear (RMN), espectrofotómetro de masa (EM) e infrarrojo (IR) justificaban todos la estructura del compuesto del epígrafe de acuerdo con la fórmula I. El
10 rendimiento fue 5,1 g (59,1%).

Análisis: Calculado para $C_8H_{12}ClNOS$:

C, 49,65; H, 5,55; N, 6,43

Encontrado: C, 49,58; H, 5,59; N, 6,49

Ejemplo 2

15 Monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-clorobenceno-carbotioico.

Una mezcla de cloruro de p-clorobenzoilo recientemente destilada, 60 ml (0,47 mol) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol, 18,18 g (0,16 mol) se calentó (protegida de la
20 humedad) sobre un chorro de vapor durante 2 horas. Se formó una masa cristalina sólida cuando se completó la reacción. Después de trituración cuidadosa con ligroína caliente a 60-110°C, se separaron cristales por filtración mientras se lavaba con ligroína. Después de dos recristalizaciones
25 en etanol anhidro, el producto, 39,0 g (96,5%), fundía a 208-209,5°C. Los análisis por RMN, EM e IR justificaban todos la estructura del compuesto del epígrafe de acuerdo con la fórmula I.

Análisis: Calculado para $C_9H_{11}Cl_2SNO$: C, 42,87; H, 4,40; N, 5,55

30 Encontrado: C, 42,79; H, 4,43; N, 5,59

Ejemplo 3Monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-metilbenceno-carbotioico.

Una mezcla de cloruro de p-toluolilo recientemente destilado, P. de Eb. 122°C/32 mm de Hg, 30 ml (aproximadamente 0,18 mol) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol, 9,68 g (0,085 mol) se calentó (protegida de la humedad) sobre un chorro de vapor durante 2,25 horas. Se formó una masa cristalina sólida al completar la reacción. La masa se molió y trituró cuidadosamente con ligroína caliente a 60-110°C y se separaron cristales por filtración y se lavaron con ligroína caliente. Después de dos recristalizaciones en etanol anhidro, el producto, 19,07 g (97%), fundía a 206,5-208°C. Los análisis de RMN, EM e IR justificaban todos la estructura del compuesto del epígrafe de acuerdo con la fórmula I.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{14}NOClS$: C, 51,83; H, 6,09; N, 6,04

Encontrado: C, 51,57; H, 6,06; N, 6,11

Ejemplo 4Monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-metoxibenceno-carbotioico.

Una mezcla de cloruro de p-anisilo, 23 ml (aproximadamente 0,135 mol) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol, 7,4 g (0,065 mol) se calentó (protegida de la humedad) sobre un chorro de vapor durante aproximadamente 2 horas. La masa cristalina resultante se molió y trituró cuidadosamente con ligroína caliente a 60-110°C y los cristales se separaron por filtración y se lavaron con ligroína caliente. Después de dos recristalizaciones en etanol anhidro, el producto, 14,6 g (90,6%) fundía a 191,5-193°C. Los análisis

por RMN, EM e IR justificaban todos la estructura del compuesto del epígrafe de acuerdo con la fórmula I.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{14}ClNO_2S$:

C, 48,48; H, 5,69; N, 5,65

5

Encontrado: C, 48,42; H, 5,73; N, 5,66

Ejemplo 5

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se reemplazó el cloruro de benzoilo por cantidades molares iguales de

10

cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo,

cloruro de 4-fluorobenzoilo,

cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo,

cloruro de 3,4-diclorobenzoilo,

cloruro de 3,4-dimetilbenzoilo, y

15

cloruro de 4-carboxibenzoilo

se obtuvieron

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

3,4,5-trimetoxibenceno-carbotioico,

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

20

4-fluorobenceno-carbotioico,

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

3-trifluorometilbenceno-carbotioico,

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

3,4-diclorobenceno-carbotioico,

25

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

3,4-dimetilbenceno-carbotioico, y

clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido

4-carboxibenceno-carbotioico.

Ejemplo 6

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se reem-

30

05099

plaza el clorhidrato de 2-aminoetanotiol por cantidades mo-
lares iguales de clorhidrato de 3-aminopropanotiol, se ob-
tiene

clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido
5 benceno-carbotioico.

Ejemplo 7

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, el clor
hidrato de 2-aminoetanotiol se reemplaza por cantidades mo-
lares iguales del clorhidrato de 3-aminopropanotiol y el clo
10 ruro de benzoilo se reemplaza por

cloruro de p-clorobenzoilo,
cloruro de p-toluoilo, o
cloruro de p-anisoilo,

se obtienen

15 clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido
4-clorobenceno-carbotioico,

clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido
4-metilbenceno-carbotioico, y

clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido
20 4-metoxibenceno-carbotioico.

Ejemplo 8

Clorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 2-
-tiofeno-carbotioico.

Una mezcla de cloruro de 2-tiofenocarbonilo re-
cientemente destilado, 15,8 g (0,108 mol) y clorhidrato de
25 2-aminoetanotiol, 11,3 g (0,1 mol), se calentó (protegida
de humedad) sobre un chorro de vapor durante 6 horas. La
masa cristalina sólida resultante se molió y trituró con li-
groina caliente a 60-110°C y se filtró para recoger los
30 cristales. Después de dos recristalizaciones en etanol an-

hidro, el producto, 8,41 g (75,5%) fundía a 195-196,5°C. Los análisis por RMN, EM e IR justificaban todos la estructura del compuesto del epígrafe de acuerdo con la fórmula I.

Análisis. Calculado para $C_7H_{10}ClNOS_2$:

5

C, 37,58; H, 4,51; N, 6,26

Encontrado:

C, 37,68; H, 4,50; N, 6,30

Ejemplo 9

10

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 8, el clorhidrato de 2-aminoetanotiol se reemplaza por cantidades molares iguales de clorhidrato de 3-aminopropanotiol, se obtiene clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido tiofen-carbotioico.

15

Las composiciones farmacéuticas de este invento comprenden compuestos de fórmula I anterior en una cantidad suficiente para proporcionar una acción eficaz frente a la congestión del pulmón en animales de sangre caliente cuando se aplica tópicamente en forma de una inhalación.

20

Los compuestos de fórmula I se administran en una cantidad suficiente para inducir la licuación de la mucosidad en el tracto respiratorio de los animales de sangre caliente que lo necesiten. La administración intratraqueal de los compuestos de fórmula I se efectúa por varios medios de inhalación o instilación tales como gotas, pulverizaciones, aerosoles para nariz y similares. Otros medios adecuados de administración es por insuflación de partícula micronizada o polvo ultrafino que utiliza sólo la energía de la acción de inspiración o por empleo de propulsores de aerosol. Las soluciones o suspensiones que tienen aproximadamente 0,5 a 5% en peso del agente mucolítico de fórmula I son adecuados para aplicación por pulverización con un atomizador,

25

30

05099

nebulizador, aerosol y similares.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica médica que la dosificación correcta de un compuesto que ha de emplearse en cualquier mamífero particular estará determinada por la severidad del estado que requiere la terapia mucolítica, así como por la edad, sexo, peso y estado físico general del sujeto. Las dosis individuales que varían de 5 a 100 mg para inhalación por hombre son adecuadas y pueden requerirse para el efecto mucolítico.

Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de diluciones de los compuestos micronizados en polvos o soluciones y suspensiones en líquidos dispersados adecuadamente para inhalación como se ilustra a continuación.

A. Polvo para administración por medio de un dispositivo inhalador.

Monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-clorobenceno-carbotiico del Ejemplo 2, micronizado	2,5 g
Lactosa en polvo	2,5 g

Los polvos se mezclan asépticamente y se introducen en cápsulas de gelatina dura conteniendo cada una 50 mg de la mezcla. Esto es adecuado para dispersión en la respiración inspirada por medio de un dispositivo inhalador accionado por la respiración que contiene medios para romper la pared de la cápsula antes de la dosificación.

B. Solución estéril para administración por medio de un dispositivo inhalador.

1. Ingredientes activos	100 mg
2. Alcohol a 95%, c.s.	1,0 cm ³

Se disuelve el número 1 y 2 calentando y se administra por medio de un dispositivo inhalador accionado por la respiración.

C. Solución acuosa.

5

1. Ingrediente activo, Ejemplo 1,

3 ó 5 10 g

2. Agua destilada 90 g

Total 100 g

10

Se disuelve 1 y 2 y se diluyen para formas de dosificación y se administra por medio de un dispositivo inhalador o aerosol.

15

20

25

REIVINDICACIONES

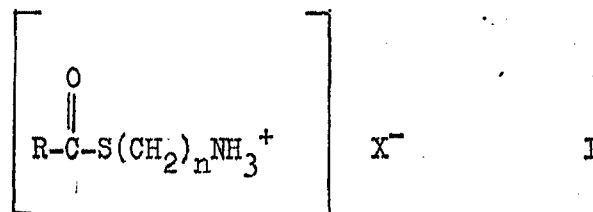
5

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:

10

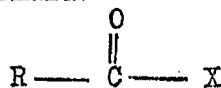
1ª.- Un método de preparar sales de adición de ácido de ésteres 2-aminoalcohólicos de ácido benceno- y tiofeno-carbotioico de la fórmula general I

15



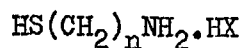
20

en donde R es 2-tiofeno, benceno y benceno sustituido con 1 a 3 radicales que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior, carboxi, trifluorometilo, X⁻ es un radical cloro o bromo, y n es 2 ó 3, caracterizado por hacer reaccionar un halogenuro de acilo de la fórmula:



25

donde R y X son como se han definido antes, con un halohidrato de tiolamina de la fórmula:



30

en donde X es como se ha definido antes, con lo que se obtiene el producto de fórmula I, efectuándose la reacción

con calentamiento sobre un chorro de vapor hasta que se forma una masa de cristales, la cual se disgrega a continuación, triturándose con ligroína y recristalizándose en etanol anhidro.

5 2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en donde el compuesto obtenido es monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido benceno-carbotioico.

10 3ª.- Método según la reivindicación 1ª, en donde el compuesto es monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-cloro-benceno-carbotioico.

4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en donde el compuesto es monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-metil-benceno-carbotioico.

15 5ª.- Método según la reivindicación 1ª, en donde el compuesto es monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 4-metoxibenceno-carbotioico.

6ª.- Método según la reivindicación 1ª, en donde el compuesto es monoclorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 2-tiofeno-carbotioico.

20 7ª.- Un método de preparar sales de adición de ácido de ésteres 2-aminoalcohólicos de ácido benceno- y tiofeno-carbotioico.

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

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

Madrid, 24. SET. 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

30
05099

VAL