

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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	483.270	10	AI
	21				
	22	FECHA DE PRESENTACION	9-8-79		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
932.748	10-8-78	EE.UU.
4.624	18-1-79	" "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 103/78 / A61K 31/165	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PREPARAR BENZAMIDO-ALCOHIL-MERCAPTANOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED		AHR CASE 364A-CIP
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Reevis Stencil Alphin		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 72.578)

MCG.

**POOR
QUALITY**

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

1. Campo de la invención.

La presente invención se refiere a ciertos mercaptanos que tienen actividad mucolítica, y particularmente se refiere a ciertos benzamidoalcohol-mercaptanos, a composiciones de los mismos, y a métodos para emplear los mercaptanos como agentes mucolíticos para controlar y combatir la formación de mucosidades en animales que padecen congestión pulmonar.

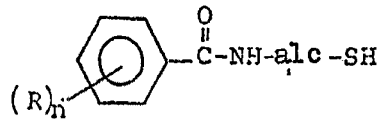
2. Descripción de la técnica anterior.

A.L. Sheffner, en Ann. N. Y. Acad. Sci. 106, 298-310 (1963) describe compuestos que contienen sulfhidrilo que tienen actividad mucolítica, y estableció el uso de mucoproteína de mucina como medio de ensayo. Ninguno de los compuestos descritos por Sheffner eran del tipo de benzamidoalcohol mercaptano. T. A. Martin y otros, en la Patente de los EE.UU. 4.005.222 describen anilido-alcohol-mercaptanos mucolíticos, distinguibles en parte de los compuestos de la presente invención por tener el nitrógeno interpuesto entre carbonilo y fenilo, en vez de entre carbonilo y alcohol.

El benzamidoetil-mercaptano es un compuesto conocido, por A.A. Goldberg y otros, J. Chem. Soc. 1948, 1919-26, pero no ha habido descripción alguna de actividad mucolítica.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención son benzamidoalcohol-mercaptanos representados en general por la fórmula siguiente:



Fórmula I

5 Donde R está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxilo o trifluorometilo,

-alc- es un radical alcoholeno divalente de cadena recta o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, y
 10 n es de 1 a 3, y cuando n es más de 1, los R pueden ser iguales o diferentes en diversas posiciones relativas entre si sobre el anillo.

Los compuestos tienen actividad mucolítica y son útiles para disolver y diluir la mucosidad en animales de
 15 sangre caliente que tienen o padecen congestiones pulmonares.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos descritos en lo que sigue y que están representados por la Fórmula I anterior han demostrado
 20 tener actividad mucolítica en animales, por medio de una modificación del método de S.J. Corne y otros., J. Phys. 242, 116 (1974), que se describe más adelante.

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

- (1) 4-clorobenzamido-etilmercaptano.
- (2) benzamido-etilmercaptano.
- (3) 4-metilbenzamido-etilmercaptano.
- (4) 4-metoxibenzamido-etilmercaptano.

El método usado para establecer la actividad mucolítica en los compuestos de la presente invención es el siguiente: Ratas hembras Sprague-Dawley (Charles Riber Labs), de 120-180 g, se hacen ayunar 16 horas en jaulas de alambre, a razón de dos animales por jaula. Para minimizar la coprofagia, se dejan las luces encendidas durante el ayuno. Se administran por vía oral a cada rata dos cc. de agua para minimizar deyecciones internas. Treinta minutos más tarde, las ratas se sacrifican por dislocación cervical. Los estómagos se extraen, se corta el tejido sobrante y se desecha la porción epitelial. La porción glandular se corta suficientemente a lo largo de la curvatura mayor y menor para causar la eversión del estómago antes de colocarlo en la disolución de medicamento. Se desechan los estómagos con olor fecal o que contienen materias fecales visibles. Los estómagos se colocan en 10 cc. de disolución (50% PEG 300-H₂O) que contiene 2,5 mg de compuesto de ensayo/ml, durante 40 minutos. Después del tratamiento con el medicamento, los estómagos se colocan en 10 cc de Azul Alcian (Disolución 1) durante 90 minutos, en los que el colorante forma complejo con la mucosa del estómago. Después de dos lavados sucesivos de 10 minutos en 10 cc. de sacarosa 0,25 M (Disolución 2), los estómagos se colocan en 10 cc. de MgCl₂ 0,5 (Disolución 3) durante una hora para separar el colorante que ha formado complejo. El material que sobrenada de MgCl₂ se agita con 10 cc. de éter dietílico en un embudo de separación de 60 cc. para separar los lípidos. La fase acuosa se drena en un Tubo Spectronic 20, y se lee el tanto por ciento de transmisión a 605 milimicras en Espectrofotómetro Spectronic 20. El tanto por ciento de transmisión se convierte en µg/ml de Azul Alcian a partir de una curvatura patrón. (P. Whiteman, Biochem. J. 131. 351-357

(1973). Cada medicamento o vehículo de medicamento (testigo) se ensaya en tres estómagos. Las diferencias medias entre los valores tratados y testigos se expresan como tantos por ciento.

5 Disolución 1 (Azul Alcian, 0,05% peso/vol. (1 litro)

54,8 g de sacarosa (0,15 M)

6,8 g de acetato de sodio

900 cc. de agua desionizada

10 Se disuelve con un agitador magnético y se ajusta a pH 5,8. Se añaden 500 mg de Azul Alcian 8GN (Matheson, Coleman and Bell n.º 8EL3). Se llena hasta 1 litro en un matraz volumétrico. Se refrigera. Sólo se usa para una semana.

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

15 Se añaden 85,6 g de sacarosa a un matraz volumétrico de 1 litro. Se llena hasta completar con agua desionizada. Sólo se usa para una semana.

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

20 Se introducen 101,7 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (A.C.S.) a un matraz volumétrico de 1 litro. Se completa hasta enrasar con agua desionizada.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar ciertos nuevos benzamidoalcohol-mercaptanos que tienen actividad mucolítica en un animal de sangre caliente.

25 Otro objeto es proporcionar un método de usar ciertos benzamidoalcohol-mercaptanos para combatir la mucosidad en un animal que padece o tiene congestión pulmonar.

Otro objeto más es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas para combatir la mucosidad en animales de sangre caliente.

30

28099

Otros objetos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica, y otros más se pondrán de manifiesto en la siguiente descripción del mejor modo de llevar a cabo la presente invención, y en las reivindicaciones anejas.

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

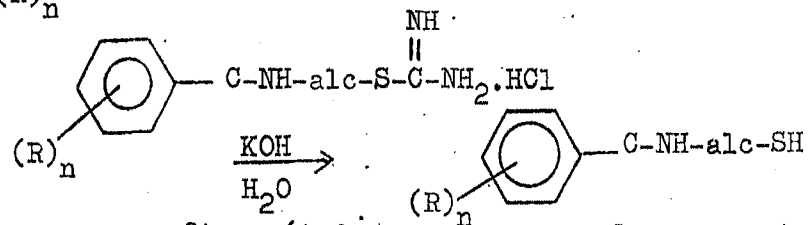
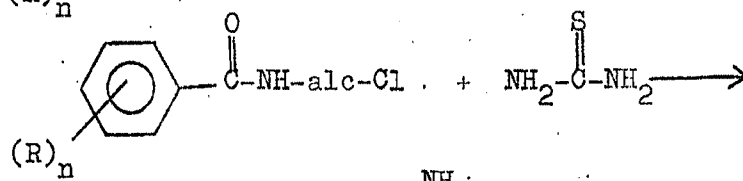
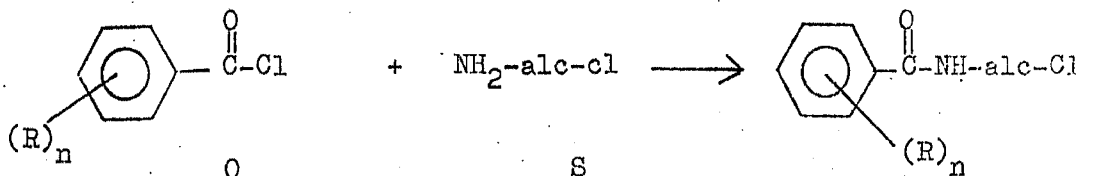
Todos los sustituyentes de "alcohilo inferior" y "alcoxi inferior" tienen de uno a cuatro átomos de carbono que pueden estar dispuestos en forma de cadena recta o ramificada. Son ejemplos metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

$-(R)_n$ se refiere a 1 a 3 sustituyentes de R en diversas posiciones disponibles sobre el núcleo de fenilo, y, cuando hay presentes más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en diversas combinaciones de posiciones unas con respecto a otras.

La expresión "alc" representa una selección entre etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,2-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,3-butileno ($-\text{CH}-\text{CH}-$).



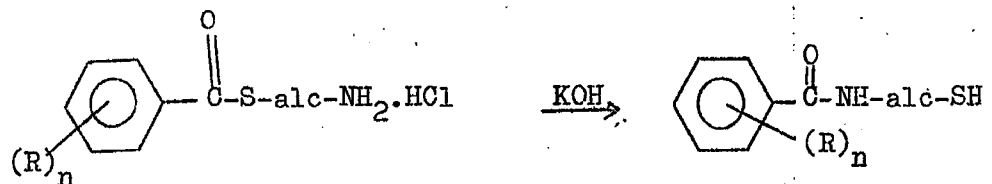
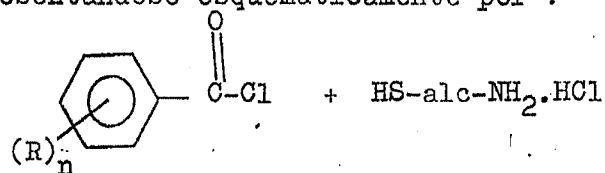
El método que constituye el objeto de la presente invención es el que se representa en las ecuaciones siguientes, que se realiza a través de sales de isotiocuoro nio.



10

Otro método para preparar los mercaptanos es a través de sales ácidas de éster de ácido carbotioico, representándose esquemáticamente por :

15



20

Este método constituye el objeto de una solicitud de patente española divisional de la presente:

En las fórmulas anteriores los símbolos R y -alc- son como se han definido anteriormente.

25

Sigue a continuación la descripción de la preparación de compuestos intermedios en el método objeto de la solicitud divisional de la presente.

30

Preparación 1Monoclorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido bencenocarbotioico

Una mezcla de cloruro de benzoilo (15 ml, unos 0,13 moles) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol (4,54 g, 0,04 moles) se calentó (protegida contra la humedad) sobre un chorro de vapor durante 2 horas. Un ligero enfriamiento produjo una masa de cristales. Después de triturarlos con ligroína de 60-110°C, filtrarlos y secarlos, los cristales fundían 177-180°C. Varias recristalizaciones a partir de etanol anhidro produjeron un sólido incoloro que fundía a 178,5-179,5°C. Todos los análisis, de Resonancia magnética nuclear (RMN), espectrofotometría de masa (EM) e infrarrojo (IR), confirmaron la estructura del compuesto nominal buscado. La producción fué de 5,1 g (59,1%).

Análisis: Calculado para $C_9H_{12}ClNOS$: C 49,65; H 5,55;
N 6,43.

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

Preparación 2Monoclorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-metilbencenocarbotioico

Una mezcla de cloruro de p-toluido recién destilado, de p. de eb. 122°C/32 mm Hg (30 ml, unos 0,18 moles) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol (9,68 g, 0,085 moles) se calentó (protegida de la humedad) sobre un chorro de vapor durante 2,25 horas. Una vez completada la reacción se formó una masa cristalina sólida. La masa se desmenuzó y se trituró cuidadosamente con ligroína caliente de 60-110°C, y se separaron cristales por filtración y se lavaron con ligroína

cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo,
cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo,
cloruro de 3,4-dimetilbenzoilo,
cloruro de 4-carboxibenzoilo,

se obtienen

5 clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido
3,4,5-trimetoxibencenocarbotioico,

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 3-
-trifluorometilbencenocarbotioico,

10 clorhidrato de éster 2-aminoetilo de ácido 3,4-
-dimetilbencenocarbotioico,

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-
-carboxibencenocarbotioico.

Preparación 5

15 Cuando, en el procedimiento de Preparación 1, se
sustituye el clorhidrato de 2-aminoetanotiol por cantidades
molares iguales de clorhidrato de 3-aminopropanotiol, se
obtiene

clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido
bencenocarbotioico.

20

Preparación 6

Quando, en el procedimiento de Preparación 1, se
sustituye clorhidrato de 2-aminoetanotiol por cantidades mo-
lares iguales de clorhidrato de 3-aminopropanotiol y el clo-
ruro de benzoilo se sustituye por

25 cloruro de p-toluoilo, ó

cloruro de p-anisoilo,

se obtienen

clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido
4-metilbencenocarbotioico,

clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido

4-metoxibencenocarbotioico,

Los siguientes ejemplos de preparación de compuestos están destinados sólo a ilustrar la presente invención, y no han de considerarse como limitativos de la invención en ningún aspecto.

Ejemplo 1

4-clorobenzamido-etilmercaptano.

A una disolución de clorhidrato de 2-aminoetano-
tiol (22,7 g, 0,02 moles) en 300 ml de piridina seca se le
añadió con agitación tricloruro de fósforo (13,7 g, 0,1 mol)
en 50 ml de piridina seca. Se observó una ligera reacción
exotérmica. Después de agitar 30 min. más se añadió ácido
p-clorobenzoico (31,2 g, 0,2 moles) en 100 ml de piridina
seca. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4
horas, se enfrió y se vertió sobre 400 g de hielo. La mez-
cla de reacción se sometió a extracción 4 veces con porcio-
nes de 100 ml de cloruro de metileno. El extracto reunido se
lavó dos veces con 200 ml de agua de hielo, 4 veces con 100
ml de carbonato de sodio al 5%, y dos veces más con 200 ml
de agua de hielo. Después de secar sobre sulfato de magnesio
el extracto lavado se concentró por evaporación hasta formar
un aceite de color crema que solidificó por reposo. El sólido
se agitó en agua caliente, se filtró y el residuo se la-
vó dos veces con 200 ml de agua y se secó en aire dando 29
g de material bruto. El material bruto se disolvió en 400
ml de metanol y se añadieron 200 ml de disolución de carbo-
nato de sodio al 10%. La disolución se filtró y se enfrió du-
rante la noche en un refrigerador. El material amorfo se se-
paró por filtración y se desechó. El volumen de la disolu-
ción filtrada se ajustó a 1 litro. La disolución se dejó re-

posar a 0°C durante 96 horas y el precipitado se recogió por filtración y se secó. La producción de producto blanquecino que fundía a 73-78°C fué de 5 g (15%).

Análisis: Calculado para $C_9H_{10}ClNOS$: C 50,12; H 4,67;

N 6,49.

Encontrado:

C 50,00; H 4,63;

N 6,53.

Ejemplo 2

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se sustituye el ácido 4-clorobenzoico por cantidades molares iguales de:

ácido 4-fluorobenzoico,

ácido 4-bromobenzoico,

ácido 2-clorobenzoico, y

ácido 3,4,5-triclorobenzoico,

se obtienen

4-fluorobenzamido-etilmercaptano,

4-bromobenzamido-etilmercaptano,

2-clorobenzamido-etilmercaptano, y

3,4,5-triclorobenzamido-etilmercaptano.

Ejemplo 3

4-clorobenzamido-propilmercaptano

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 1, se sustituye el 2-aminoetanotiol por clorhidrato de 2-aminopropanotiol en cantidades molares iguales, se obtiene el compuesto nominal buscado.

Ejemplo 4

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 2, se sustituye clorhidrato de 2-aminoetanotiol por clorhidrato de 2-aminopropanotiol en cantidad molar igual, se obtienen:

4-fluorobenzamido-propilmercaptano,
4-bromobenzamido-propilmercaptano,
2-clorobenzamido-propilmercaptano, y
3,4,5-triclorobenzamido-propilmercaptano.

5

Ejemplo 5

(a) Sal de isotiouronio de N-(2-mercaptoetil)benzamida

Una mezcla de N-(2-cloroetil)benzamida, (18,3 g, 0,10 moles) y tiourea (9,1 g, 0,12 moles) en 120 ml de etanol anhidro se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche, excluyendo la humedad. El disolvente se separó por destilación, y la sal de clorhidrato de isotiouronio resultante de N-(2-mercaptoetil)benzamida, (25,2 g, 94,7%), fundía a 169-173°C.

15

(b) Benzamido-etilmercaptano

El producto de (a) se añadió a 300 ml de disolución de hidróxido de potasio (2 moles) y se calentó a alrededor de 90°C durante 2-3 horas. La disolución se enfrió, se lavó con éter y se acidificó a pH 3. La disolución turbia resultante se sometió a extracción con varias porciones de cloroformo, y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio. La disolución se evaporó bajo presión reducida dando un jarabe claro que se diluyó después se diluyó mientras se calentaba, con ligroína de 60-110°C. El sólido obtenido se recristalizó a partir de benceno-ligroína, produciendo un sólido incoloro cristalino que fundía a 62,5-65,5°C, que pesaba 13,1 g (42,3%).

25

Análisis: Calculado para $C_9H_{11}NOS$: C 59,62; H 6,11; N 7,72

Encontrado: C 59,50; H 5,98; N 7,59

30

28099

Ejemplo 64-metilbenzamido-etilmercaptano

A una disolución de hidróxido de potasio (6,2 g, 0,11 moles) en 200 ml de agua exenta de oxígeno, se le añadió de una sola vez monoclóhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-metilbencenocarbotioico (12,0 g, 0,052 moles). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la suspensión, que se mantuvo a temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Una pequeña cantidad de material insoluble se separó por filtración y se desechó. El filtrado alcalino se sometió a extracción con cloroformo. La disolución acuosa alcalina se acidificó después con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo de nuevo con cloroformo. Los extractos en cloroformo se reunieron y secaron y concentraron hasta formar un jarabe poco viscoso. La adición de ligroína de 60-110°C causó la precipitación de un sólido cristalino (9,31 g) que fundía a 110-113°C. La producción de producto después de una sola recristalización a partir de benceno-ligroína (1:5) fué de 7,41 g (76,3%), que fundía a 112,5-114°C.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{13}NO$: C 61,50; H 6,71;

N 7,17

Encontrado:

C 61,34; H 6,65;

N 7,16

Ejemplo 74-metoxibenzamido-etilmercaptano

A una disolución de hidróxido de potasio (5,6 g, 0,10 moles) en 170 ml de agua exenta de oxígeno, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 7,01 g (0,0283 moles) de monoclóhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-metoxibencenocarbotioico. La temperatura se elevó hasta

reflujo y se mantuvo en él durante 1,5 h. Se añadió tetra-
hidrofurano (30 ml) durante los últimos 30 minutos para lle-
var a cabo la completa disolución. Después de enfriar, la
disolución se sometió a extracción con cloroformo mientras
5 era alcalina, y después se acidificó y se sometió de nuevo
a extracción. Los extractos se reunieron, se secaron, se con-
centraron y después se diluyeron con ligroína. El sólido ob-
tenido se recristalizó a partir de benceno-ligroína a 60-110
°C. La producción fué de 3,97 g (57,7% basado en clorhidra-
to de 2-aminoetanotiol), que funde a 107-108,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{13}NO_2S$: C 56,85; H 6,20;

N 6,63

Encontrado: C 56,90; H 6,16;

N 6,64

15

Ejemplo 8

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 7, se sus-
tituye el monoclórhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido
4-metoxibencenocarbotioico por cantidades molares iguales
de lo siguiente:

20

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido
3,4,5-trimetoxibencenocarbotioico,

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 3-
-trifluorometilbencenocarbotioico,

25

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 3,4-
-dimetilbencenocarbotioico,

clorhidrato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-
-carboxibenzoilcarbotioico,

se obtienen:

3,4,5-trimetoxibenzamido-etilmercaptano,

3-trifluorometilbenzamido-etilmercaptano,

3,4-dimetilbenzamido-etilmercaptano,

30
28099

4-carboxibenzamido-etilmercaptano.

Ejemplo 9

5 Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 7, se sustituye el monoclóridato de éster de 2-aminoetilo de ácido 4-metoxibencenocarbotioico por cantidades molares iguales de

clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido benzenocarbotioico,

10 clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido 4-metilbencenocarbotioico, ó

clorhidrato de éster de 3-aminopropilo de ácido 4-metoxibencenocarbotioico,

se obtienen .

15 benzamidopropil-mercaptano,

4-metilbenzamido-propil-mercaptano,

4-metoxibenzamido-propil-mercaptano.

Ejemplo 10

(a) Sal de isotiuronio de N-(2-mercaptoetil)-4-aminobenzamida

20 Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 5 (a), se sustituye N-(2-cloroetil)benzamida por una cantidad molar igual de N-(2-cloroetil)-4-aminobenzamida, se obtiene el compuesto nominal buscado.

(b) 4-aminobenzamido-etilmercaptano

25 Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 5(b) se sustituye la sal de isotiuronio de N-(2-mercaptoetil)benzamida por sal de isotiuronio de N-(2-mercaptoetil)-4-aminobenzamida, en igual cantidad molar, se obtiene 4-aminobenzamidoetil-mercaptano.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención

comprenden halobenzamidoetil-(y propil--)-mercaptanos en una cantidad suficiente para dar una acción eficaz contra la congestión pulmonar en pacientes mamíferos, cuando se aplican tópicamente como inhalante con un vehículo aceptable para el mismo.

5

Los compuestos de Fórmula I se administran en una cantidad suficiente para inducir la licuefacción de la mucosidad en el tracto respiratorio de animales de sangre caliente que los precisen. La administración intratraqueal de los compuestos de Fórmula I se efectúa con diversos medios de inhalación o instilación tales como gotas nasales, pulverizaciones, aerosoles y similares. Son ejemplos de vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables el agua y el polietilenglicol 300. Otro medio adecuado de administración es la insuflación de partículas micronizadas de polvo ultrafino empleando sólo la energía de la acción de inspiración, o usando propulsores de aerosoles. En general, la cantidad del compuesto en la composición inhalante variará de alrededor de 0,5 a 50% en peso. Las disoluciones o suspensiones que tienen alrededor de 0,5 a 20% en peso, preferiblemente 5-10% en peso, del agente mucolítico de Fórmula I, son adecuadas para aplicación por pulverización con un atomizador, nebulizador, aerosol y similares. Son también adecuados los polvos que contienen alrededor de 25-75% o más de agente activo en forma micronizada, siendo preferible alrededor de 50%.

10

15

20

25

Para los expertos en la técnica medica será evidente que la dosificación correcta de un compuesto que ha de emplearse con cualquier sujeto mamífero particular está determinada por la gravedad del estado que requiere la terapéutica mucolítica, así como por la edad, el sexo, el pe-

30

28099

so y el estado físico general del sujeto. Son adecuadas las dosis individuales comprendidas entre 5 y 100 mg para la inhalación por el hombre, y pueden requerirse por su efecto mucolítico.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de dilución de los compuestos micronizados en polvos, o disoluciones y suspensiones en líquidos adecuadamente dosificados para inhalación.

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

4-clorobenzamido etil mercaptano del Ejem-	
plo 1, micronizado	2,5 g.
Lactosa en polvo	2,5 g.

15 Los polvos se mezclan asépticamente y se introducen en cápsulas duras de gelatina, conteniendo cada una 50 mg de la mezcla. Esta es adecuada para su dispersión en el aire inspirado por medio de un dispositivo inhalador accionado por la inspiración que contiene medios de rotura de la pared de la cápsula antes de la dosificación.

20 Para los expertos en la técnica serán evidentes diversas modificaciones y equivalentes que pueden hacerse en los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención, sin apartarse de su espíritu y objeto, y se entiende por lo tanto que la invención está limitada

25 sólo por el objeto de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

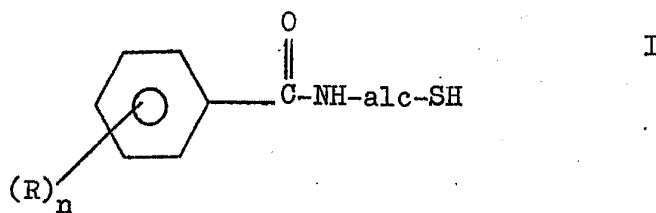
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta s6licitud de Patente de Invenci6n en Espa1a, por VEINTE a1os, son los que se re-

5

cogen en las reivindicaciones siguientes:

1.ª.- Un m6todo de preparar benzamido-alcohol-mercaptanos de la f6rmula general I

10



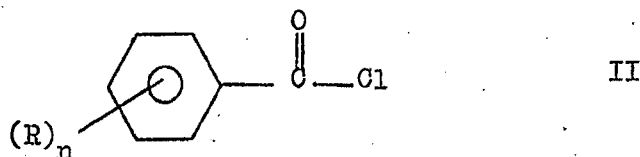
15

en donde R se selecciona de hidr6geno, hal6geno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxi o trifluorometilo, -alc- es un radical alcoholeno divalente lineal o ramificado de 2 a 4 6tomos de carbono, y n es 1 a 3, y cuando n es mayor que 1, R puede ser igual o diferente en diversas

20

posiciones relativas unas con otras del anillo, caracterizado por hacer reaccionar un cloruro de 6cido de la f6rmula

25

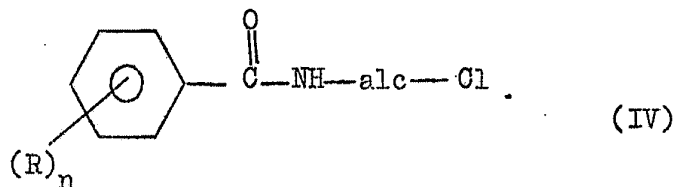


en donde n es como se ha definido antes, con una amina clorada de la f6rmula:



30

en donde alc es como se ha definido antes, con lo que se obtiene un compuesto de la f6rmula:

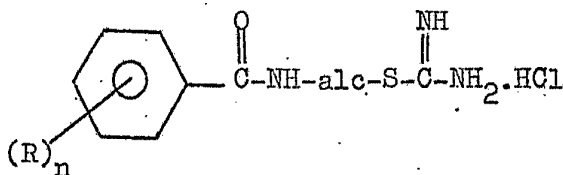


5 el cual a continuación se hace reaccionar con tiourea



con lo que se obtiene una sal de isotiouronio

10



15 la cual por tratamiento con una solución acuosa de potasa proporciona el compuesto de fórmula I.

2^a.- Método según la reivindicación 1^a, en donde el compuesto es 4-clorobenzamido-etilmercaptano.

20 3^a.- Método según la reivindicación 1^a, en donde el compuesto es benzamido-etil-mercaptano.

4^a.- Método según la reivindicación 1^a, en donde el compuesto es 4-metilbenzamido-etilmercaptano.

5^a.- Método según la reivindicación 1^a, en donde el compuesto es 4-metoxibenzamido-etilmercaptano.

25 6^a.- Un método de preparar benzamido-alcohol-mercaptanos.

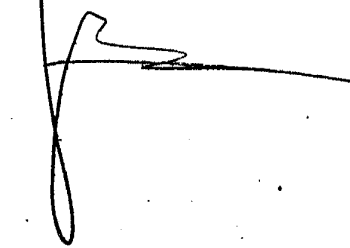
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 22 NOV. 1979

F.A.S.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.



5

10

15

