

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.

10 ES	11 NUMERO 483.271	10 AI
	22 FECHA DE PRESENTACION 9-8-1979	

PATENTE DE INVENCION

47 PRIORIDADES: 31 NUMERO 932.746 4.622	52 FECHA 10.8.1978 18.1.1979	53 PAIS EE.UU. EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D333/40/A61K 31/38	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR TIOFENOCARBOXAMIDO-ALCOHIL-MERCAPTANOS".		
71 SOLICITANTE (S) A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED (AIR CASE 364C-CIP)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, EE.UU.		
72 INVENTOR (ES) Harry Randall Munson, Jr.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-72.579)		

**POOR
QUALITY**

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

1.- Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos mercaptanos que poseen acción mucolítica y se refiere en particular a ciertos 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos, a composiciones de los mismos y a métodos para emplear los mercaptanos como agentes mucolíticos para controlar y combatir la acumulación de moco en animales que presentan o sufren congestión pulmonar.

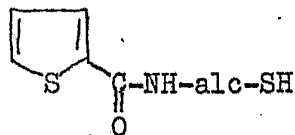
2.- Descripción de la Técnica Anterior

A.L. Sheffner, Ann. Academia de Ciencias de Nueva York, 106, 298-310 (1963) describe compuestos que contienen sulfhidrilo que poseen acción mucolítica y establece el uso de mucina-mucoproteína como medio de ensayo. Ninguno de los compuestos descritos por Sheffner eran del tipo del 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptano. T.A. Martin y otros en la Patente de Estados Unidos 4.005.222 describen anilido-alcohol-mercaptanos mucolíticos.

El benzamidoetil-mercaptano es un compuesto conocido, A.A. Goldberg y otros, J.Chem.Soc. 1948, 1916-26, pero no ha existido descripción de acción mucolítica.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención son 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos ilustrados en general por la fórmula siguiente :



Fórmula I

en donde alc es un radical alcoholeno divalente de cadena

normal o ramificada, de 2 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos poseen acción mucolítica y son útiles para disolver y diluir el moco en animales de sangre caliente que exhiben o sufren congestión pulmonar.

5

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos que se describen más adelante en esta Memoria y que están representados por la Fórmula I han sido mostrados mediante una modificación del método de S.J. Corne y otros, J. Phys. 242, 116 (1974) según se describe después, como poseedores de acción mucolítica en animales.

10

Se encontró que la acción mucolítica para el compuesto 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptano era del mismo orden de magnitud que la de la N-acetil-L-cisteína en moco de estómago de rata y es, por consiguiente, un compuesto preferido.

15

El método usado para establecer la acción mucolítica en compuestos de la presente invención es el siguiente: Ratas hembra Sprague-Dawley (Labs. Charles River) de 120-180 g se mantienen en ayunas 16 horas en jaulas de alambre con dos animales por jaula. Para reducir al mínimo la coprofagia se dejan las luces durante el periodo de ayuno. Se administran a cada rata por vía oral dos cc de agua para reducir al mínimo los residuos internos. Treinta minutos después las ratas son sacrificadas mediante dislocación cervical. Se separan los estómagos, se recorta el tejido en exceso y se desecha la porción epitelial. Se corta la porción glandular suficientemente a lo largo de la curvatura mayor y menor para causar la eversión del estómago antes de colocarle en la solución de medicamento. Se dese-

20

25

30

5 ehan los estómagos con olor fecal o que contienen materia fecal visible. Los estómagos se colocan en 10 cc de solución (50% PEG-300 -H₂O) que contienen 2,5 mg de compuesto en ensayo/ml durante 40 minutos. Después del tratamiento con el medicamento los estómagos se colocan en 10 cc de Azul Alcian (Solución 1) durante 90 minutos donde el colorante forma complejos con el moco del estómago. Después de dos lavados sucesivos de 10 minutos en 10 cc de sacarosa 0,25 M (Solución 2), los estómagos se colocan en 10 cc de MgCl₂ 0,5 M (Solución 3) durante una hora para retirar el colorante complejado. El MgCl₂ que sobrenada se agita con 10 cc de éter dietílico en un embudo de separación de 60 cc para retirar lípidos. La fase acuosa se hace pasar a un Tubo de Spectronic 20 y se lee el tanto por ciento de transmisión a 605 m μ en un espectrofotómetro Spectronic 20. El tanto por ciento de transmisión se convierte en μ /g/ml de Azul Alcian según una curva tipo (P. Whiteman, Biochem. J. 131, 351-57 (1973)). Cada medicamento o vehículo de medicamento (testigo) se ensaya en tres estómagos. Las diferencias medias entre los valores problemas y testigos se expresan como porcentajes.

25 Solución I Azul Alcian, 0,05% p/v (1 litro)
54,8 g de sacarosa (0,15 M)
6,8 g de acetato de sodio
900 cc de agua desionizada

30 Se disuelve con un agitador magnético y se ajusta el pH a 5,8. Se añaden 500 mg de Azul Alcian 8GN (Matheson, Coleman and Bell nº 8E13). Se lleva a un litro en un matraz aforado. Se refrigera. Usese sólo durante una semana.

Solución 2 Sacarosa 0,25 M (1 litro)

Se añaden 85,6 g de sacarosa a un matraz aforado de 1 litro. Se completa a volumen con agua desionizada. Usese sólo durante un semana.

5 Solución 3 Cloruro Magnésico, 0,5 M (1 litro)

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

10 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar ciertos 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos que poseen acción mucolítica en animales de sangre caliente.

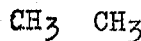
15 Otro objeto es proporcionar un método para usar 2-tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos para combatir el moco en un animal que sufre de congestión pulmonar o la exhibe.

Todavía otro objeto es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas para combatir el moco en animales de sangre caliente.

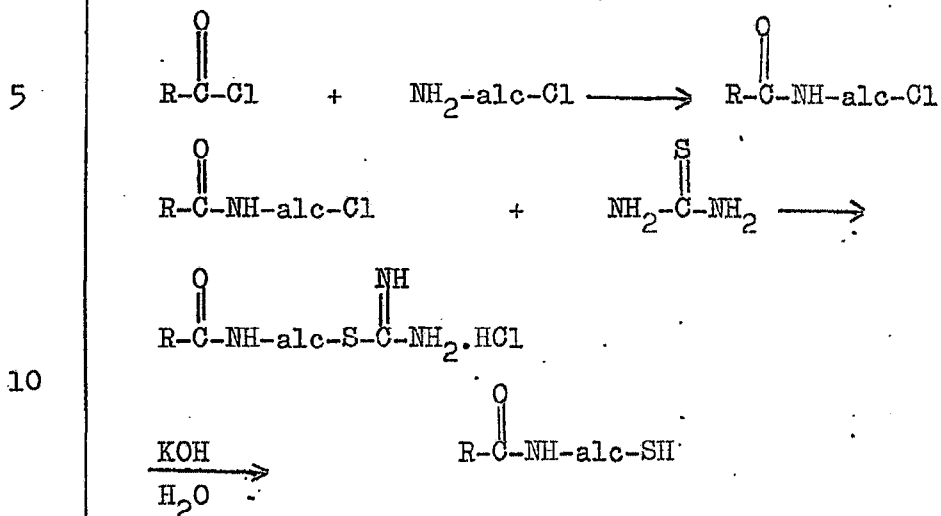
20 Objetos y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica y todavía otras serán evidentes de la descripción siguiente del mejor modo de llevar a cabo la presente invención y de las reivindicaciones que figuran como apéndice.

25 En la definición de los símbolos y en la Fórmula I anteriormente dada y en donde ellos aparecen en cualquier parte de las reivindicaciones y de la Memoria Descriptiva, la expresión "alc" representa una selección entre etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,2-propileno ($-CHCH_2-$) y, 2,3-butileno ($-CH - CH-$).

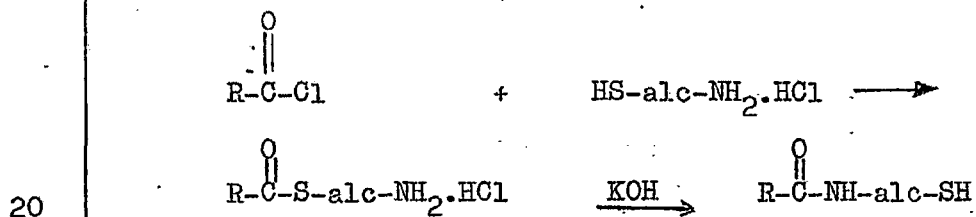
30



El método de la presente invención, vía sales isotiuronio se representa mediante las ecuaciones siguientes,



15 Existe otro método representado por las ecuaciones siguientes:



que constituye el objeto de una solicitud divisional de la presente.

Seguidamente se indica la preparación de ésteres intermedios obtenidos en el método del invento usados para

25

30

preparar compuestos de la invención.

Preparación 1

Clorhidrato del éster 2-aminoetilico del ácido 2-tiofenocarbotioico.

5 Una mezcla de 15,8 g (0,108 moles) de cloruro de 2-tiofenocarbonilo recién destilado, y 11,3 g (0,1 moles) de clorhidrato de 2-aminoetanotiol, se calentó (protegida de la humedad) sobre un chorro de vapor de agua durante 6 horas. La masa cristalina sólida producida se fragmentó y trituró con ligroína caliente a 60-110°C y se filtró recogiendo los cristales. Después de dos recristalizaciones en etanol anhidro, el producto, 8,41 g, (75,5%) fundía a 195-196,5°C. Los espectros de RMN, de Masas e Ir atestiguan la estructura del compuesto del título.

10
15 Análisis: Calculado para $C_7H_{10}ClNOS_2$: C, 37,58%; H, 4,51%; N, 6,26.
Encontrado : C, 37,68%; H, 4,50%; N, 6,30.

Preparación 2

20 Cuando en el procedimiento de la Preparación 1 el clorhidrato de 2-aminoetanotiol se reemplaza por cantidades iguales de clorhidrato de 3-aminopropanotiol se obtiene el clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido tiofenocarbotioico.

25 Los siguientes ejemplos de preparación de los compuestos de la invención están destinados solamente a ilustrar la presente invención y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención en modo alguno.

Ejemplo 1

30 2-Tiofenocarboxamido-etil-mercaptano.

A una solución de hidróxido de sodio, 4,1 g (0,1 moles) en 200 ml de agua desprovista de oxígeno, se añadió en una porción 11,15 g (0,05 moles) de monoclorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido 2-tiofenocarbotioico.

5 Se hizo burbujear nitrógeno a través de la suspensión al tiempo que se elevaba la temperatura, brevemente, hasta reflujo. La solución resultante, ligeramente turbia, se acidificó entonces y la suspensión resultante se extrajo cuidadosamente con cloroformo. Los extractos se reunieron,
10 se secaron, se concentraron y diluyeron con éter de petróleo de 35-60°C de punto de ebullición. El sólido cristalino se separó por filtración y se recristalizó en benceno-éter de petróleo. El rendimiento fue de 4,58 g (50%) de producto que fundía a 101-103,5°C.

15 Análisis: Calculado para $C_7H_8NOS_2$: C, 44,89; H, 4,84;
N, 7,48
Encontrado : C, 45,24; H, 4,86;
N, 7,47.

Ejemplo 2

20 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 se reemplaza el monoclorhidrato del éster 3-aminoetílico del ácido 2-tiofenocarbotioico por una cantidad molar igual de clorhidrato del éster 3-aminopropílico del ácido 2-tiofenocarbotioico, se obtiene el 2-tiofenocarboxamido-propil-mercaptano.
25

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden compuestos de la Fórmula I anterior en una cantidad suficiente para proporcionar una acción mucolítica eficaz contra la congestión pulmonar en mamíferos,
30 cuando se aplica por vía tópica como inhalación juntamente

con un excipiente aceptable para ellos.

Los compuestos de Fórmula I se administran en una cantidad suficiente para inducir la licuación del moco en el tracto respiratorio de animales de sangre caliente que les necesitan. La administración intratraqueal de los compuestos de Fórmula I se efectúa por diversos medios de inhalación o instilación tales como gotas nasales, pulverizaciones, aerosoles y semejantes. Ejemplos de excipientes líquidos farmacéuticamente aceptables son el agua y el polietilenglicol 300. Otros medios adecuados de administración son por insuflación de partículas micronizadas de polvo ultra-fino utilizando solamente la energía de la acción inspiratoria o mediante el uso de propulsores de aerosoles. Por lo general, la cantidad del compuesto en las composiciones de inhalación varía entre aproximadamente 0,5 y 75% en peso, dependiendo del tipo de excipiente, es decir, líquido o sólido. Soluciones o suspensiones que poseen aproximadamente de 0,5 a 20% en peso, preferiblemente de 5 a 10% en peso, del agente mucolítico de Fórmula I son adecuadas para aplicación en pulverización con un atomizador, nebulizador, aerosol y semejantes. Polvos que contienen aproximadamente de 25 a 75% o más de agente activo en forma micronizada son también adecuados, siendo preferible el 50% aproximadamente. Un ejemplo de un diluyente y excipiente sólido farmacéuticamente aceptable para el polvo micronizado es el ácido láctico.

Resultará evidente con facilidad para los expertos en la técnica médica que la dosis correcta de un compuesto que haya de ser empleado con un mamífero en particular viene determinada por la gravedad del estado que

requiere de la terapia mucolítica, así como también de la edad, sexo, peso y estado físico general del sujeto. Son adecuadas dosis individuales, que oscilan entre 5 y 100 mg para inhalación en el hombre, y pueden ser requeridas para el efecto mucolítico.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de diluciones de los compuestos micronizados en polvos o suspensiones y suspensiones en líquidos dispensados adecuadamente para inhalaciones.

A. Polvo para administrar por medio de un Dispositivo Inhalador

Clorhidrato del éster 2-aminoetílico del ácido 2-tiofenocarbotioico, micronizado 2,5 g
Lactosa, polvo 2,5 g

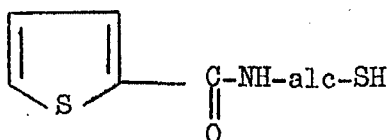
Los polvos se mezclan asépticamente y se llenan en cápsulas duras de gelatina cada una de las cuales contiene 50 mg de la mezcla. Esto es adecuado para dispersión en el aliento inspirado por medio de un dispositivo inhalador, accionado por la respiración, que contiene medios para la ruptura de la pared de la cápsula antes de administrar.

Diversas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden llevarse a cabo en los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención sin apartarse del espíritu y extensión de la misma, y por tanto debe entenderse que la invención está limitada solamente por la extensión de las reivindicaciones que figuran como apéndice.

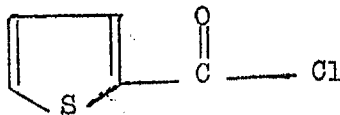
REIVINDICACIONES

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

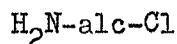
1.ª.- Un método para preparar tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos de la fórmula I



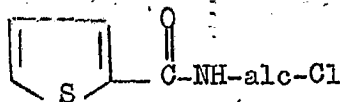
15 en donde -alc- es un radical alcohileno divalente lineal o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar cloruro de 2-tiofenocarbonilo de la fórmula:



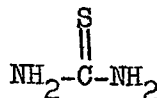
25 con una cloroamina de fórmula:



en donde alc es como se ha definido anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula:

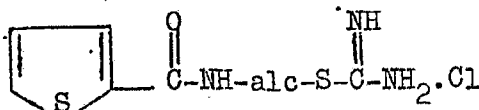


5 el cual por reacción con tiourea de la fórmula:



proporciona el compuesto de la fórmula:

10



15 el cual tratado por una solución acuosa de KOH proporciona el compuesto de fórmula I.

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en don de el compuesto es 2-tiofenocarboxamido-etilmercaptano.

20 3ª.- Un método para preparar tiofenocarboxamido-alcohol-mercaptanos.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

25

Madrid, 22. NOV. 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

30