



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 C 149/24
 A 61 K 31/16
Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11)

641 774

(21) Numéro de la demande: 7169/79

(22) Date de dépôt: 03.08.1979

 (30) Priorité(s): 10.08.1978 US 932748
 18.01.1979 US 004624

(24) Brevet délivré le: 15.03.1984

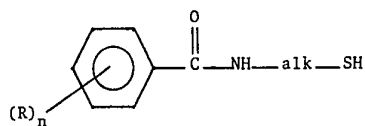
 (45) Fascicule du brevet
 publié le: 15.03.1984

 (73) Titulaire(s):
 A.H. Robins Company, Incorporated,
 Richmond/VA (US)

 (72) Inventeur(s):
 Reevis Stancil Alphin, Richmond/VA (US)

 (74) Mandataire:
 Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich
(54) Médicaments mucolytiques à base de benzamidoalkyl-mercaptans.

(57) Les composés consistent en benzamidoalkylmercaptans répondant à la formule I:



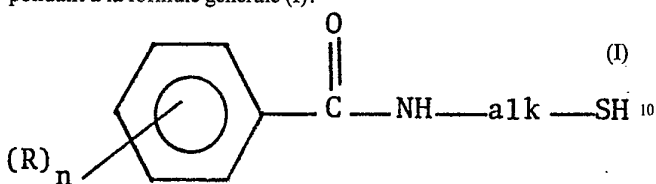
[I]

dans laquelle chacun des symboles R représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur, amino, carboxy ou trifluorométhyle, alk représente un radical alkylène divalent droit ou ramifié en C₂-C₄, et n est un nombre allant de 1 à 3, étant précisé que, lorsque n est supérieur à 1, les divers symboles R peuvent avoir des significations identiques ou différentes et occuper des positions mutuelles différentes sur le cycle.

Ces composés et les médicaments qui les contiennent sont utilisés en inhalation pour le traitement des formations de mucus dans les voies respiratoires, en doses de 5 à 100 mg chez l'homme.

REVENDECATIONS

1. Composés utiles notamment pour combattre les formations de mucus chez les patients humains ou animaux souffrant de congestion pulmonaire par administration par inhalation, les composés répondant à la formule générale (I):



dans laquelle chacun des symboles R représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle inférieur, C₁-C₄-alcoxy inférieur, amino, carboxy ou trifluorométhyle, alk représente un radical alkylène divalent droit ou ramifié en C₂-C₄, et n est un nombre allant de 1 à 3, étant précisé que, lorsque n est supérieur à 1, les divers symboles R peuvent avoir des significations identiques ou différentes et occuper des positions mutuelles différentes sur le cycle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en le 4-chlorobenzamidoéthylmercaptan.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en le benzamidoéthylmercaptan.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en le 4-méthylbenzamidoéthylmercaptan.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en le 4-méthoxybenzamidoéthylmercaptan.

6. Médicaments utiles notamment pour combattre les formations de mucus chez les patients humains ou animaux souffrant de congestion pulmonaire par administration par inhalation, caractérisés en ce qu'ils contiennent un composé selon la revendication 1.

7. Médicaments selon la revendication 6, caractérisés en ce qu'ils contiennent un composé selon l'une des revendications 2 à 5.

8. Médicaments selon l'une des revendications 6 ou 7, sous forme liquide, utilisables en inhalation en tant qu'agents mucolytiques, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 0,5 à 20% en poids d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5 avec un véhicule acceptable pour l'usage pharmaceutique.

9. Médicaments selon l'une des revendications 6 ou 7, à l'état de poudre, utilisables en insufflation en tant qu'agents mucolytiques, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 25 à 75% en poids d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5, à l'état micronisé, avec un véhicule pulvérulent acceptable pour l'usage pharmaceutique.

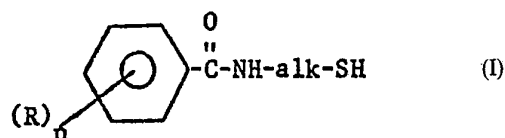
La présente invention concerne certains mercaptans qui possèdent une activité mucolytique et plus précisément certains benzamidoalkylmercaptans; elle comprend également des compositions contenant ces benzamidoalkylmercaptans en tant que substances actives et leurs formes d'administration.

Les benzamidoalkylmercaptans selon l'invention sont des composés mucolytiques qui permettent de combattre et de limiter les formations de mucus chez les patients, humains et animaux, souffrant de congestion pulmonaire.

A.L. Sheffner, «Ann. N.Y. Acad. Sci.», 106, pp. 298-310 (1963), décrit des composés sulfhydriels qui possèdent une activité mucolytique et sont à l'origine de l'utilisation de la mucoprotéine de la mucine en tant que milieu d'essai. Aucun des composés décrits par cet auteur n'est un benzamidoalkylmercaptan. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4005222, on décrit des anilidoalkylmercaptans qui possèdent des propriétés mucolytiques et qui se distinguent en partie des composés de la présente invention en ce qu'ils contiennent l'azote interposé entre le groupe carbonyle et le groupe phényle et non entre le groupe carbonyle et le groupe alkyle.

Le benzamidoéthylmercaptan est un composé connu et décrit par A.A. Goldberg et coll., «J. Chem. Soc.», 1948, pp. 1919-1926; on n'a jamais indiqué qu'il possède une activité mucolytique.

Les composés selon l'invention sont des benzamidoalkylmercaptans répondant d'une manière générale à la formule:



dans laquelle:

chacun des symboles R représente, indépendamment des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur, amino, carboxy ou trifluorométhyle,

alk représente un radical alkylène droit ou ramifié en C₂-C₄, et n est un nombre allant de 1 à 3;

lorsque n est supérieur à 1, les symboles R peuvent avoir des significations identiques ou différentes et les substituants correspondants peuvent se trouver dans des positions mutuelles variées sur le cycle.

Ces composés ont une activité mucolytique et peuvent être utilisés pour dissoudre et diluer les mucus des patients, humains et animaux à sang chaud, manifestant des congestions pulmonaires ou souffrant de congestion pulmonaire.

On a pu mettre en évidence que les composés selon l'invention, répondant à la formule (I) ci-dessus, possédaient une activité mucolytique par une modification du mode opératoire décrit par S.J. Corne et coll., «J. Phys.», 242, 116 (1974) décrite ci-après.

Les composés qui ont manifesté une activité mucolytique du même ordre de grandeur que celle de la N-acétyl-L-cystéine sur le mucus stomacal du rat constituent les composés préférés; ce sont les suivants:

- 1) 4-chlorobenzamidoéthylmercaptan,
- 2) benzamidoéthylmercaptan,
- 3) 4-méthylbenzamidoéthylmercaptan, et
- 4) 4-méthoxybenzamidoéthylmercaptan.

Le mode opératoire utilisé pour mettre en évidence l'activité mucolytique des composés selon l'invention est le suivant: on a fait jeûner des rates Sprague-Dawley (laboratoires Charles River) de 120 à 180 g pendant 16 h sur toile métallique, en logeant deux animaux par cage. Pour réduire la coprophagie au minimum, on a maintenu l'éclairage pendant la période de jeûne. On a administré par voie orale à chacun des animaux 2 cm³ d'eau afin de limiter les détritres internes. 30 min plus tard, on a sacrifié les animaux par désarticulation cervicale. On a prélevé les estomacs, éliminé l'excès de tissu et rejeté la partie épithéliale. On a découpé la portion glandulaire le long de la grande courbure et de la petite courbure dans une mesure suffisante pour provoquer l'éversion de l'estomac avant de le placer dans la solution de médicament. On a rejeté les estomacs présentant une odeur fécale ou contenant des matières fécales visibles. On a placé les estomacs dans 10 cm³ de solution (eau et 50% de polyéthylène glycol 300) contenant 2,5 mg du composé soumis aux essais par millilitre pendant 40 min. Après traitement par le médicament, on a placé les estomacs dans 10 cm³ de la solution de colorant bleu Alcian Blue (solution 1) pendant une durée de 1 1/2 h au cours de laquelle le colorant forme un complexe avec le mucus gastrique. Après deux lavages successifs de 10 min dans 10 cm³ de solution 0,25M de saccharose (solution 2), on a placé les estomacs dans 10 cm³ de solution 0,5M de MgCl₂ (solution 3) pendant 1 h afin d'éliminer le colorant complexé. On a agité le liquide surnageant contenant le chlorure de magnésium avec 10 cm³ d'éther éthylique dans une ampoule à décanter de 60 ml afin d'éliminer les lipides. On a transvasé la phase aqueuse dans un tube Spectronic 20 et mesuré le coefficient de transmission pour cent à la longueur d'onde de 605 mμ au spectrophotomètre Spectronic 20. On a converti le coefficient de transmission pour cent en microgrammes par millilitre du colorant Alcian Blue à l'aide d'une courbe étalon [P. Whiteman, «Biochem. J.», 131,

pp. 351-357 (1973)]. On a utilisé chacun des médicaments ou véhicule de médicament (témoin) sur trois estomacs. On a exprimé en pourcentage les différences moyennes entre les valeurs trouvées avec les médicaments et avec le témoin.

Solution 1:

Alcian Blue à 0,5 g/l (1 l)
54,8 g de saccharose (0,15M)
6,8 g d'acétate de sodium
900 ml d'eau déminéralisée

Dissoudre à l'aide d'un agitateur magnétique et régler à pH 5,8. Ajouter 500 mg du colorant Alcian Blue 8GN (de la firme Matheson, Coleman & Bell, N° 8E13). Compléter à 1 l dans une fiole jaugée. Placer au réfrigérateur. Limite d'utilisation: une semaine.

Solution 2:

Saccharose 0,25M (1 l)

Placer 85,6 g de saccharose dans une fiole jaugée de 1 l. Compléter à volume de 1 l à l'aide d'eau déminéralisée. Limite d'utilisation: une semaine.

Solution 3:

Chlorure de magnésium 0,5M (1 l)

Placer 101,7 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (A.C.S.) dans une fiole jaugée de 1 l. Compléter à volume final de 1 l à l'aide d'eau déminéralisée.

L'invention comprend également des médicaments contenant ces benzamidoalkylmercaptans en tant que substances actives et qui permettent de limiter les formations de mucus chez un patient prése-

tant une congestion des poumons ou souffrant d'une telle congestion.

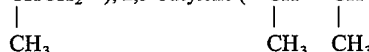
Elle comprend également les formes d'administration de médicaments.

5 Dans la formule (I) ci-dessus et dans la définition des symboles utilisés dans cette formule, les divers termes ont les significations ci-après:

Les expressions alkyle inférieur et alcoxy inférieur désignent des substituants contenant de 1 à 4 atomes de carbone et qui peuvent être à chaîne droite ou ramifiée. Il s'agit par exemple de groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy ou butoxy.

Le symbole $-(R)_n$ désigne 1 à 3 substituants représentés par R et qui peuvent se trouver sur les diverses positions libres du noyau phényle; lorsqu'il y a plusieurs substituants de ce type, ils peuvent être identiques ou différents et peuvent se trouver dans des positions mutuelles variées.

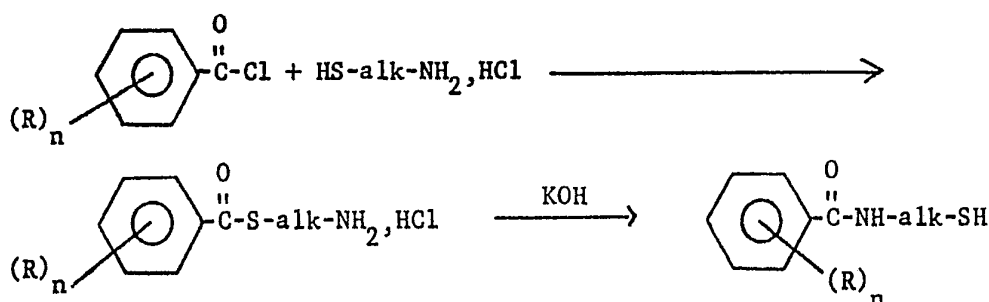
Le symbole alk représente un groupe choisi parmi les groupes éthylène ($-CH_2CH_2-$), propylène ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,2-propylène ($-CHCH_2-$), 2,3-butylène ($-CH-CH-$).



Les mercaptans qui constituent les substances actives médicamenteuses selon l'invention peuvent être préparés par l'un de trois procédés connus illustrés par les équations ci-après:

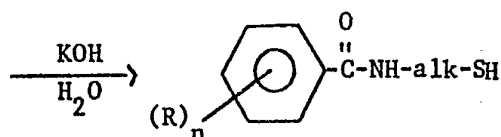
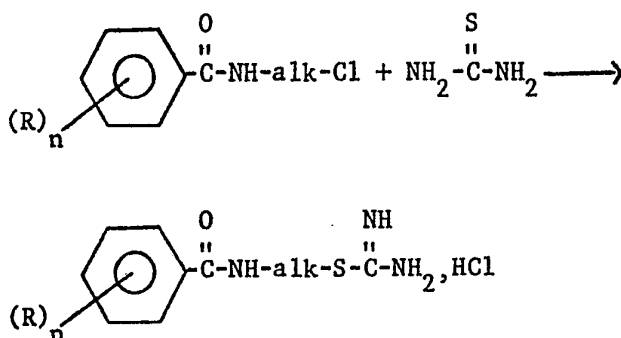
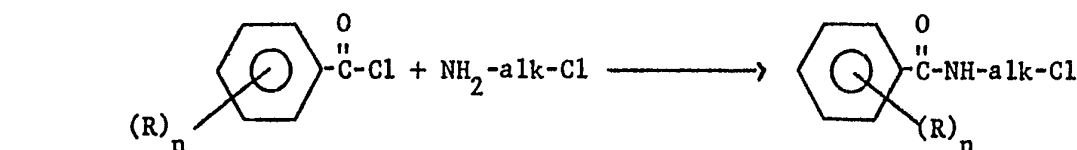
Procédé 1:

Par l'intermédiaire des sels d'esters carbothioïques

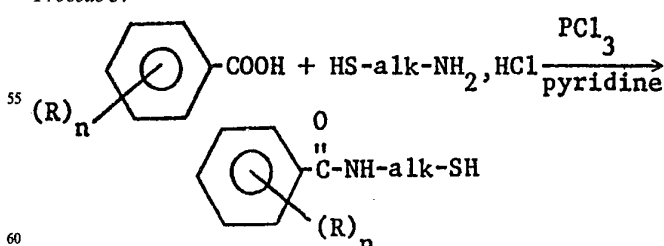


Procédé 2:

Par l'intermédiaire des sels d'isothio-uronium



Procédé 3:



On décrit en détail ci-après la préparation des produits intermédiaires nécessaires pour le procédé 1.

Préparation 1:

Monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide benzène-carbothioïque.

On chauffe un mélange de 15 ml (environ 0,13 mol) de chlorure

de benzoyle et 4,54 g (0,04 mol) de chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol, à l'abri de l'humidité, sur un jet de vapeur pendant 2 h. Un léger refroidissement provoque la formation d'une masse cristalline. Après trituration avec de l'essence de pétrole légère (bouillant de 60 à 110°C), filtration et séchage, on obtient des cristaux qui fondent à 177-180°C. Plusieurs recristallisations dans l'éthanol anhydre donnent une substance solide incolore fondant à 178,5-179,5°C. Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN), le spectre de masse (SM) et le spectre infrarouge (IR) confirment la structure du composé.

Rendement: 5,1 g, soit 59,1%.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{12}ClNOS$:

Calculé: C 49,65 H 5,55 N 6,43%

Trouvé: C 49,58 H 5,59 N 6,49%

Préparation 2:

Monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 4-méthylbenzènegarbothioïque.

On chauffe à l'abri de l'humidité, sur un jet de vapeur pendant 2 1/2 h, un mélange de 30 ml (environ 0,18 mol) de chlorure de p-toluyle fraîchement distillé (bouillant à 122°C/32 mmHg) et 9,68 g (0,085 mol) de chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol. Lorsque la réaction est terminée, il s'est formé une masse solide cristalline. On écrase cette masse et on la triture avec soin avec de l'essence de pétrole légère (bouillant de 60 à 110°C) chaude, on sépare les cristaux par filtration et on les lave avec l'essence de pétrole légère chaude. Après deux recristallisations dans l'éthanol anhydre, on recueille 19,07 g (soit 97%) de produit fondant à 206,5-208°C. Les spectres de RMN, SM et IR confirment la structure du composé.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{14}NOCIS$:

Calculé: C 51,83 H 6,09 N 6,04%

Trouvé: C 51,57 H 6,06 N 6,11%

Préparation 3:

Monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 4-méthoxybenzènegarbothioïque.

On chauffe à l'abri de l'humidité un mélange de 23 ml (environ 0,135 mol) de chlorure de p-anisoyle et 7,4 g (0,065 mol) de chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol sur un jet de vapeur pendant 2 h environ. On écrase la masse cristalline formée et on la triture avec soin avec de l'essence de pétrole légère (60-110°C) chaude; on sépare les cristaux par filtration et on les lave à l'essence légère chaude. Après deux recristallisations dans l'éthanol anhydre, on obtient 14,6 g (soit 90,6%) de produit fondant à 191,5-193°C. Les spectres de RMN, SM et IR confirment la structure du composé.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{14}ClNO_4S$:

Calculé: C 48,48 H 5,69 N 5,65%

Trouvé: C 48,42 H 5,73 N 5,66%

Préparation 4:

On répète l'opération de préparation 1, mais on remplace le chlorure de benzoyle par une quantité molaire égale de:

chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle,
chlorure de 3-trifluorométhylbenzoyle,
chlorure de 3,4-diméthylbenzoyle, et
chlorure de 4-carboxybenzoyle.

On obtient alors respectivement:

le chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzènegarbothioïque,

le chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 3-trifluorométhylbenzènegarbothioïque,

le chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 3,4-diméthylbenzènegarbothioïque, et

le chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylrique de l'acide 4-carboxybenzènegarbothioïque.

Préparation 5:

On répète l'opération de préparation 1, mais on remplace le chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol par une quantité molaire égale de chlorhydrate du 3-aminopropanethiol; on obtient le chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylique de l'acide benzènegarbothioïque.

Préparation 6:

On répète l'opération de préparation 1, mais on remplace le chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol par une quantité molaire égale de chlorhydrate de 3-aminopropanethiol et le chlorure de benzoyle par:

le chlorure de p-toluyle, ou

le chlorure de p-anisoyle.

On obtient respectivement:

le chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylique de l'acide 4-méthylbenzènegarbothioïque, et

le chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylique de l'acide 4-méthoxybenzènegarbothioïque.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention. Dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids, sauf mention contraire.

Exemple 1:

4-Chlorobenzamidoéthylmercaptan

A une solution de 22,7 g (0,02 mol) de chlorhydrate du 2-aminoéthanthiol dans 300 ml de pyridine sèche, on ajoute, sous agitation, 13,7 g (0,1 mol) de trichlorure de phosphore dans 50 ml de pyridine sèche. On note un léger dégagement de chaleur. Après agitation pendant encore 30 min, on ajoute 31,2 g (0,2 mol) d'acide p-chlorobenzoïque dans 100 ml de pyridine sèche. On chauffe le mélange de réaction au reflux pendant 4 h, on refroidit et on coule sur 400 g de glace. On extrait le mélange de réaction à quatre reprises avec 100 ml à chaque fois de chlorure de méthylène. On lave les extraits combinés à deux reprises avec 200 ml d'eau glacée, à quatre reprises avec 100 ml de solution de carbonate de sodium à 5% et à nouveau à deux reprises avec 200 ml d'eau glacée. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre l'extrait par évaporation; on obtient une huile de couleur crème qui se solidifie au repos. On agite cette substance solide dans l'eau chaude, on filtre et on lave le résidu à deux reprises avec 200 ml d'eau, puis on le sèche à l'air; on obtient 29 g de produit brut. On redissout ce produit brut dans 400 ml de méthanol et on ajoute 200 ml de solution de carbonate de sodium à 10%. On filtre la solution et on la refroidit une nuit au réfrigérateur. On filtre une substance amorphe de couleur beige et on la rejette. On règle le volume du filtrat à 1 l. On laisse reposer la solution à 0°C pendant 96 h; on filtre le précipité et on le sèche. On obtient 5 g (soit 15%) d'un produit blanchâtre fondant à 73-78°C.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{10}ClNOS$:

Calculé: C 50,12 H 4,67 N 6,49%

Trouvé: C 50,00 H 4,63 N 6,53%

Exemple 2:

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 1, on remplace l'acide 4-chlorobenzoïque par une quantité molaire égale de:

l'acide 4-fluorobenzoïque,

l'acide 4-bromobenzoïque,

l'acide 2-chlorobenzoïque, et

l'acide 3,4,5-trichlorobenzoïque,

on obtient respectivement:

le 4-fluorobenzamidoéthylmercaptan,

le 4-bromobenzamidoéthylmercaptan,

le 2-chlorobenzamidoéthylmercaptan, et

le 3,4,5-trichlorobenzamidoéthylmercaptan.

*Exemple 3:**4-Chlorobenzamidopropylmercaptan*

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 1, on remplace le 2-aminoéthanol par le chlorhydrate du 2-aminopropanethiol en quantité molaire égale, on obtient le composé recherché.

Exemple 4:

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 2, on remplace le chlorhydrate de 2-aminoéthanol par le chlorhydrate du 2-aminopropanethiol en quantité molaire égale, on obtient respectivement:

- le 4-fluorobenzamidopropylmercaptan,
- le 4-bromobenzamidopropylmercaptan,
- le 2-chlorobenzamidopropylmercaptan, et
- le 3,4,5-trichlorobenzamidopropylmercaptan.

*Exemple 5:**a) Sel d'isothio-uronium du N-(2-mercaptoéthyl)benzamide*

On porte au reflux en atmosphère d'azote et à l'abri de l'humidité pendant une nuit un mélange de 18,3 g (0,10 mol) de N-(2-chloréthyl)benzamide et de 9,1 g (0,12 mol) de thio-urée dans 120 ml d'éthanol anhydre. On chasse le solvant par distillation; on obtient 25,2 g (soit 94,7%) du chlorhydrate d'isothio-uronium du N-(2-mercaptoéthyl)benzamide fondant à 169-173°C.

b) Benzamidoéthylmercaptan

On introduit le produit obtenu en a ci-dessus dans 300 ml d'une solution de 2 mol d'hydroxyde de potassium et on chauffe à 90°C environ pendant 2 à 3 h. On refroidit la solution, on lave à l'éther et on acidifie à pH 3. La solution obtenue qui est trouble est extraite à plusieurs reprises par le chloroforme; les extraits combinés sont séchés sur sulfate de magnésium. On évapore la solution sous vide; on obtient un sirop clair qu'on dilue, encore chaud, par de l'essence de pétrole légère (bouillant de 60 à 110°C). On recristallise la substance solide obtenue dans un mélange benzène/essence de pétrole légère; on obtient une substance solide cristalline incolore fondant à 62,5-65,5°C avec un rendement de 13,1 g (soit 42,3%).

Analyse élémentaire pour C₉H₁₁NOS:

Calculé: C 59,62 H 6,11 N 7,72%

Trouvé: C 59,50 H 5,98 N 7,59%

*Exemple 6:**4-Méthylbenzamidoéthylmercaptan*

A une solution de 6,2 g (0,11 mol) d'hydroxyde de potassium dans 200 ml d'eau débarrassée de l'oxygène, on ajoute en une fois 12,0 g (0,052 mol) de monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 4-méthylbenzénecarbothioïque. En maintenant la suspension au reflux pendant 1 1/2 h, on y fait barboter de l'azote. On filtre une petite quantité d'insoluble et on la rejette. On extrait le filtrat alcalin par le chloroforme. On acidifie la solution aqueuse alcaline à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et on extrait à nouveau au chloroforme. On combine les extraits chloroformiques et on sèche, puis on concentre; on obtient un sirop fluide. L'addition d'essence de pétrole légère (bouillant de 60 à 110°C) provoque la précipitation de 9,31 g d'une substance solide cristalline fondant à 110-113°C. Le rendement en produit après une seule recristallisation dans un mélange benzène/essence de pétrole légère (1/5) s'élève à 7,41 g (soit 76,3%); le produit fond alors à 112,5-114°C.

Analyse élémentaire pour C₁₀H₁₃SNO:

Calculé: C 61,50 H 6,71 N 7,17%

Trouvé: C 61,34 H 6,65 N 7,16%

*Exemple 7:**4-Méthoxybenzamidoéthylmercaptan*

A une solution de 5,6 g (0,10 mol) d'hydroxyde de potassium dans 170 ml d'eau débarrassée de l'oxygène en atmosphère d'azote,

on ajoute 7,01 g (0,0283 mol) de monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 4-méthoxybenzénecarbothioïque. On porte au reflux et on maintient à ce niveau de température pendant 1 1/2 h. Durant les dernières 30 min, on ajoute 30 ml de tétrahydrofur afin de maintenir en solution complète. Après refroidissement, on extrait la solution alcaline par le chloroforme, on acidifie et on extrait à nouveau. On combine les extraits, on sèche, on concentre, puis on dilue à l'essence de pétrole légère. On recristallise la substance solide dans un mélange benzène/essence de pétrole légère. On obtient 3,97 g (soit 57,7%, par rapport au chlorhydrate du 2-aminoéthanol) de produit fondant à 107-108,5°C.

Analyse élémentaire pour C₁₀H₁₃NO₂S:

Calculé: C 56,85 H 6,20 N 6,63%

Trouvé: C 56,90 H 6,16 N 6,64%

Exemple 8:

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 7, on remplace le monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 4-méthoxybenzénecarbothioïque par une quantité molaire égale de:

- chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzénecarbothioïque,
 - chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 3-trifluorométhylbenzénecarbothioïque,
 - chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 3,4-diméthylbenzénecarbothioïque, et
 - chlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 4-carboxybenzoylecarbothioïque,
- on obtient respectivement:

- le 3,4,5-triméthoxybenzamidoéthylmercaptan,
- le 3-trifluorométhylbenzamidoéthylmercaptan,
- le 3,4-diméthylbenzamidoéthylmercaptan, et
- le 4-carboxybenzamidoéthylmercaptan.

Exemple 9:

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 7, on remplace le monochlorhydrate de l'ester 2-aminoéthylque de l'acide 4-méthoxybenzénecarbothioïque par une quantité molaire égale de:

- chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylque de l'acide benzénecarbothioïque,
 - chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylque de l'acide 4-méthylbenzénecarbothioïque, ou
 - chlorhydrate de l'ester 3-aminopropylque de l'acide 4-méthoxybenzénecarbothioïque,
- on obtient respectivement:
- le benzamidopropylmercaptan,
 - le 4-méthylbenzamidoéthylmercaptan, et
 - le 4-méthoxybenzamidoéthylmercaptan.

*Exemple 10:**a) Sel d'isothio-uronium du N-(2-mercaptoéthyl)-4-aminobenzamide*

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 5a, on remplace le N-(2-chloréthyl)benzamide par une quantité molaire égale de N-(2-chloréthyl)-4-aminobenzamide, on obtient ce composé.

b) 4-Aminobenzamidoéthylmercaptan

Lorsque, dans l'opération de l'exemple 5b, on remplace le sel d'isothio-uronium du N-(2-mercaptoéthyl)benzamide par une quantité molaire égale du sel d'isothio-uronium du N-(2-mercaptoéthyl)-4-aminobenzamide, on obtient le 4-aminobenzamidoéthylmercaptan.

Les médicaments selon l'invention contiennent un composé de formule (I) en quantité suffisante pour manifester une action réelle sur la congestion des poumons de patients mammifères en application topique par inhalation avec un véhicule acceptable.

Les composés de formule (I) sont avantageusement administrés en quantité suffisante pour déclencher la liquéfaction du mucus dans

la voie respiratoire des animaux à sang chaud qui nécessitent ce traitement. Les composés de formule (I) sont en général administrés dans la trachée par des techniques variées d'inhalation ou d'instillation sous forme de gouttes nasales, de pulvérisations, d'aérosols et sous des formes analogues. Parmi les véhicules liquides acceptables pour l'usage pharmaceutique, on citera l'eau et le polyéthylène glycol 300. On peut également administrer par insufflation de particules micronisées ou de poudres ultrafines en exploitant uniquement l'effet d'inspiration ou en faisant appel à des propulseurs d'aérosols. En général, la quantité de composé actif dans la composition pour inhalation varie d'environ 0,5 à 50% en poids. Des solutions ou suspensions contenant d'environ 0,5 à 20%, de préférence de 5 à 10% en poids, d'un médicament mucolytique de formule (I) conviennent pour l'application par pulvérisation à l'aide d'un atomiseur, d'un nébuliseur, d'un aérosol ou d'un dispositif analogue. On peut également utiliser des poussières contenant d'environ 25 à 75% ou même plus, mais de préférence environ 50%, de la substance active.

On sait que le dosage correct de composés actifs à observer avec un patient particulier est fonction de la sévérité de l'état nécessitant

la thérapeutique mucolytique, de l'âge, du sexe, du poids et de l'état physique général du patient. Des doses individuelles allant d'environ 5 à 100 mg par inhalation, chez l'homme, conviennent et peuvent être exigées pour que l'effet mucolytique se manifeste.

Les compositions thérapeutiques peuvent prendre la forme de dilutions des composés micronisés dans des poussières ou de solutions et suspensions dans des liquides administrés correctement en inhalation.

10 Poudre pour administration à l'aide d'un dispositif inhalateur

4-Chlorobenzamidoéthylmercaptan de l'exemple 1, micronisé	2,5 g
Lactose en poudre	2,5 g

Les poudres sont mélangées dans des conditions aseptiques et introduites dans des capsules de gélatine dure contenant chacune 50 mg du mélange. Ce médicament peut être utilisé pour dispersion dans l'inspiration au moyen d'un dispositif d'inhalation fonctionnant sous l'action de la respiration et contenant un élément qui permet de rompre la paroi de la capsule avant l'administration.