

**Dissertation No. 3779**

**Synthesis of some  
4-Amino-3-butoxybenzoic acid esters  
with supposed antitussive activity**

DISSERTATION

submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZURICH

for the degree of Doctor of Natural Sciences

Presented by

**HODA BAYOUMI-HEGAZI**

B. Pharm. and Pharm. Chem. University of Cairo

born December 9, 1935

Citizen of the United Arab Republic

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. J. Büchi

Prof. Dr. E. Hardegger

Juris Druck + Verlag Zurich  
1966

#### 4. SUMMARY

1. The nature and phases of cough were studied with a detailed discussion of the rôles played by each of the various elements concerned.
2. The pharmacological methods of evaluation of antitussives were described and the possible relation between their chemical structure and their antitussive activity discussed.  
Also their medical uses were briefly described.
3. Those, from the literature collected, known antitussives were classified according to their chemical structure in different classes.
4. Seven new 4-amino-3-butoxybenzoic acid esters, with supposed antitussive activity, were synthesized and delivered for pharmacological evaluation. This will be kindly carried out at the laboratories of "Wander A. G., Bern".

The esters prepared were:

- Ia. Nonaethylene-glycol-menomethyl-ether ester of 4-amino-3-butoxybenzoic acid.
- IIa. 4-Amino-3-butoxy-( $\gamma$ -diethylamino- $\beta$ -hydroxy)-propylbenzoate, hydrochloride.
- IIb. 4-Amino-3-butoxy-( $\gamma$ -piperidino- $\beta$ -hydroxy)-propylbenzoate, hydrochloride.
- IIIa. 4-Amino-3-butoxy- [ $\beta$ -( $\beta$ -diethylamino-ethoxy)-ethyl] -benzoate, hydrochloride.
- IIIb. 4-Amino-3-butoxy- [ $\beta$ -( $\beta$ -piperidino-ethoxy)-ethyl] -benzoate, hydrochloride.
- IVa. 4-Amino-3-butoxy- [ $\beta$ -( $\beta$ -diethylamino-ethyl-thio)-ethyl] -benzoate, monohydrate, monohydrate.
- IVb. 4-Amino-3-butoxy- [ $\beta$ -( $\beta$ -piperidino-ethyl-thio)-ethyl] -benzoate.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde eine Uebersicht über die Pathophysiologie des Hustens gegeben.
2. Es wurden die verschiedenen pharmakologischen Methoden beschrieben, die zur Bestimmung der Antitussiva gebraucht werden.
3. Die in der Literatur beschriebenen Antitussiva wurden tabellarisch nach ihren chemischen Klassen zusammengestellt.
4. Der Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur und der antitussiven Wirkung wurde diskutiert.
5. Es wurden folgende Ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure neu synthetisiert.
  - Ia. Monomethyl-nonaäthylenglykol-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IIa. (2-Hydroxy-3-diäthylamino)-propyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IIb. (2-Hydroxy-3-piperidino)-propyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IIIa.  $\beta$ -( $\beta$ '-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IIIb.  $\beta$ -( $\beta$ '-Piperidinoäthoxy)-äthyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IVa.  $\beta$ -( $\beta$ '-Diäthylaminoäthyl)-thioäthyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
  - IVb.  $\beta$ -( $\beta$ '-Piperidinoäthyl)-thioäthyl-ester der 4-Amino-3-butoxybenzoesäure.
6. Die von uns neu synthetisierten Verbindungen wurden auf ihre antitussive Wirkung geprüft.