

440,195

Int. Cl. C07D//A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

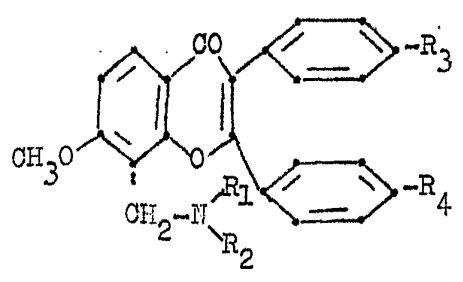
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FLAVONA",
a favor de la firma española FARMA LEPORI, S.A., residente
en Calle Osio 7 y 9 BARCELONA (España).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de flavona, a un nuevo procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Según el presente invento se proporcionan los
5. nuevos derivados de flavona de la fórmula general



(I)

en la que

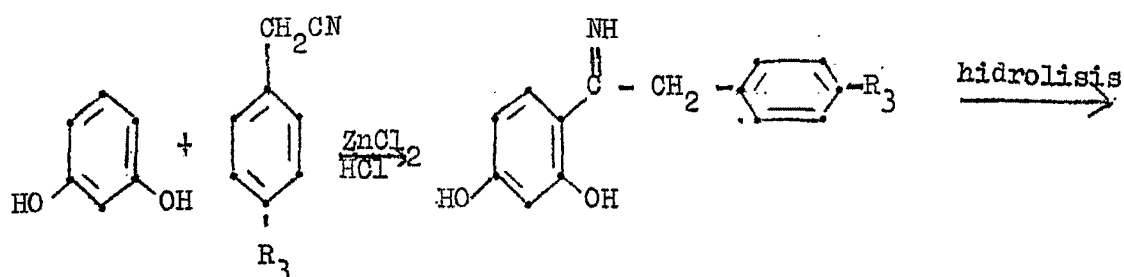
5. R_1 y R_2 son ambos metilo o etilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico mononuclear pentagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

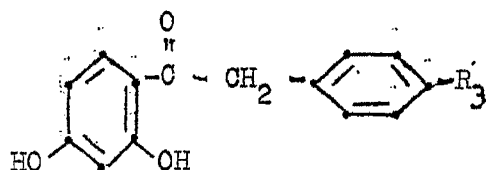
10. R_3 y R_4 son hidrógeno o metilo, con la condición de que uno, por lo menos, de ellos es hidrógeno.

Según una característica del presente invento los compuestos de la fórmula (I) se preparan según un procedimiento de etapas múltiples, a partir de resorcinol, tal como se indica mas concretamente a continuación:

15. a) se hace reaccionar resorcinol con fenilacetoni-
trilo o un derivado de fenilacetoni-
trilo apropiado en un disol-
vente orgánico (de preferencia éter etílico) al tiempo que
se adiciona $ZnCl_2$ en polvo y se satura con HCl gaseoso. Se
hierve el clorhidrato de ceto-imida así formado con agua y
20. se vierte en NaOH de donde se precipita el derivado de 2,4-
-dihidroxi-acetofenona mediante la adición de HCl.

El conjunto de la reacción puede representarse esquemáticamente como sigue:





5. en donde

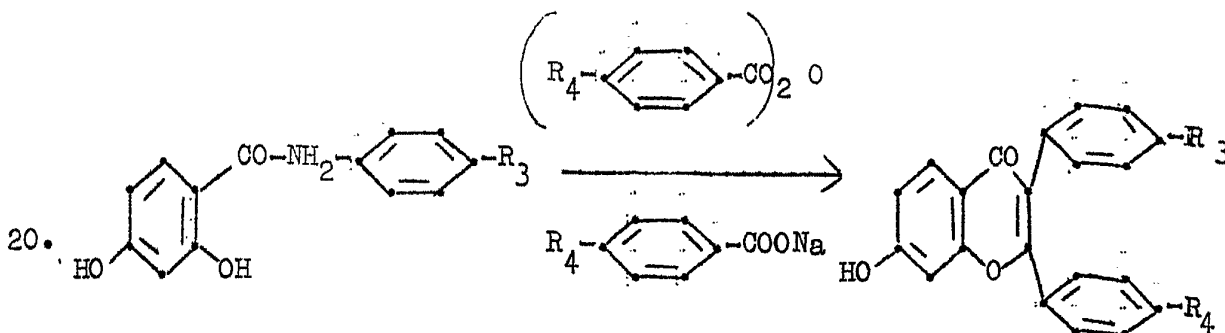
R_3 es hidrógeno o metilo,

b) Se funde el derivado de 2,4-dihidroxi-acetofenona con una mezcla de benzoato sódico y anhídrido benzoico o con una mezcla de la sal correspondiente y anhídrido en donde el

10. anillo fenílico comporta el grupo substituyente deseado. Se disuelve la masa fundida en etanol hirviente y agua y de la solución se precipita con un carbonato alcalino, el derivado de 7-hidroxi-flavona.

Esta etapa puede indicarse esquemáticamente como

15. sigue:

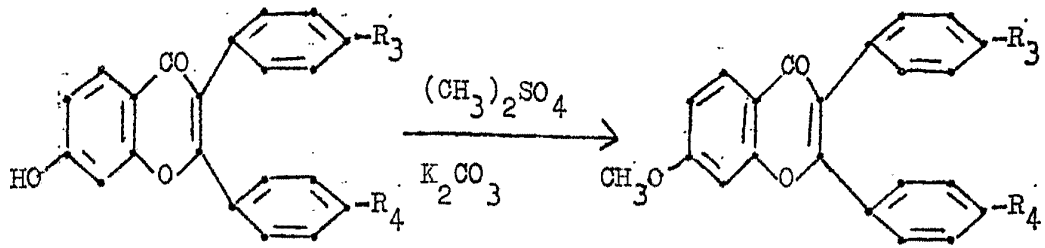


en donde

R_4 es hidrógeno, metilo o un átomo de halógeno,

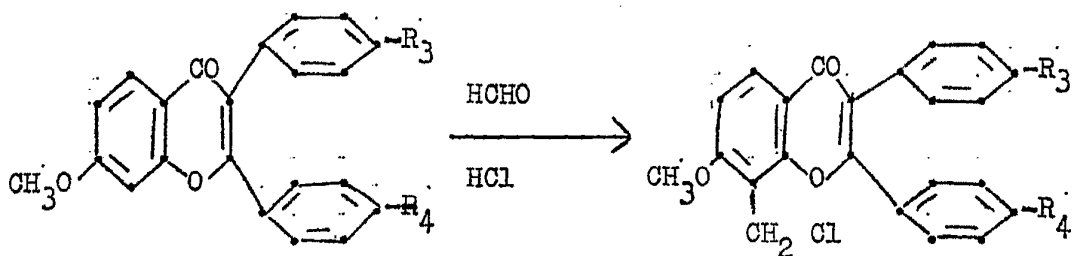
25. c) Se sustituye por un grupo metoxílico el grupo 7-hidroxílico presente en el compuesto últimamente preparado mediante reacción con dimetilsulfato en presencia de carbonato potásico.

La reacción implicada es la siguiente:



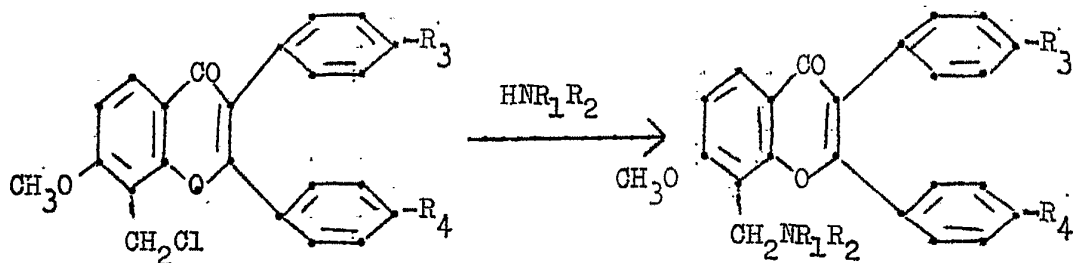
d) Se hace reaccionar el derivado de flavona obtenido en la etapa (c) con formaldehído y ácido clorhídrico en presencia de ácido acético, para introducir un grupo clorometilénico en la posición 8

5.



e) Por último se introduce el nitrógeno que contiene el grupo básico en la molécula mediante reacción con la base deseada en una solución de disolvente orgánico

10.



A continuación la base flavónica puede salificarse con cualquier ácido orgánico o inorgánico deseado.

- En el procedimiento antes expuesto pueden introducirse una serie de variaciones, todas ellas al alcance de un experto en la técnica y, por tanto, comprendida en el espíritu del invento.
- 5.

Con el fin de aclarar mejor la forma de llevar a cabo el presente invento se exponen a continuación algunos ejemplos de preparación.

10. EJEMPLO 1.

Se disuelve resorcinol (110 g) y p.tolilacetoni-
trilo (131 g) en 400 cc de éter etílico anhidro y se adicio-
nan 20 g de $ZnCl_2$ en polvo. Se satura la solución con HCl
gaseoso y se deja en reposo durante dos días. Se adicionan
15. 400 cc más de éter y se separa la fase orgánica para separar los compuestos sub-productos sin reaccionar.

Se adiciona la fase oleosa, constituida por la ceto-imina, con 500 cc de agua y se deja en ebullición durante dos horas. Se extrae el producto con $CHCl_3$ y se vierte en NaOH 1N del que se precipita con HCl diluido y por último se cristaliza en benceno.

20.

Se mezclan 20 gramos de la 2',4'-dihidroxi-2-(p.tolil)-acetofenona así preparada con 100 g de anhídrido benzoico y 10 g de benzoato sódico y se calienta la mezcla a 180-190°C durante 12 horas. Después de este tiempo se disuelve la masa en 250 cc de etanol y 50 cc de agua y se mantiene en ebullición la solución durante unos pocos minutos.

25.

Luego se adiciona una solución de 60 g de KOH en

100 cc de agua y se calienta el conjunto durante 15 minutos antes de diluirse con 500 cc de agua. Con la insuflación de CO_2 en la solución precipita el compuesto de 7-hidroxi-3-(p.tolil)-flavona que se filtra y cristaliza en etanol.

5. Se disuelven cuatro gramos de 7-hidroxi-3-(p.tolil)-flavona en 60 cc de acetona anhidra, se adicionan 2 g de sulfato de metilo, 3 g de K_2CO_3 y se somete a reflujo durante 7 horas. Después del enfriamiento se filtra el precipitado formado y se lava con acetona. La 7-metoxi-3-(p.tolil)flavona así formada se cristaliza ulteriormente en metanol.

10. Se calienta durante 7 horas en una corriente de HCl gaseoso una mezcla constituida por 3 g de 7-metoxi-3-(p.tolil)-flavona, 30 cc de ácido acético, 8,5 cc de una solución acuosa de formaldehído. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se deja durante una noche.

15. Precipita el compuesto 7-metoxi-8-clorometil-3-(p.tolil)-flavona que se filtra, se lava con agua, se seca y cristaliza en etanol.

20. Se someten a reflujo, durante 6 horas, cinco gramos de 7-metoxi-8-clorometil-3-(p.tolil)-flavona y 4 cc de morfina disuelto en 100 cc de etanol anhidro. Con el enfriamiento cristaliza la 7-metoxi-8-morfolinometil-3-(p.tolil)-flavona que se purifica mediante cristalización en etanol, punto de fusión $202-205^\circ\text{C}$. (desc.).

25. EJEMPLO 2.

Se disuelve resorcinol (110 g) y fenilacetoniitrilo (117 g) en 400 cc de éter etílico anhidro y se adicionan 20 g de ZnCl_2 en polvo.

Se satura la solución con HCl gaseoso y se deja re-

posar durante 2 días.

Se adicionan 400 cc de éter etílico anhidro, se adiciona agua (500 cc) a la fase oleosa separada y se mantiene en ebullición durante 2 horas.

5. Se extrae el producto con O HCl_3 y se vierte en una solución de NaOH 1N de la que se precipita mediante la adición de HCl diluido. Precipita la 2',4'-dihidroxi-2-fenilacetofenona que puede purificarse mediante cristalización en benceno.
10. Se mezclan 20 gramos de 2',4'-dihidroxi-2-fenilacetofenona con 100 g de anhídrido toluico y 10 g de sal sódica de ácido toluico y se calienta a 180-190°C durante 12 horas. Después de este tiempo se adiciona a la masa sólida 250 cc de etanol y 50 cc de agua y se mantiene el conjunto bajo ebullición durante unos pocos minutos. Se adiciona una solución constituida por 60 g de KOH en 100 cc de agua, se calienta el conjunto durante 15 minutos y luego se diluye con 500 cc de agua. Después de insuflar en la solución CO_2 precipita el compuesto 7-hidroxi-2-(p.tolil)-isoflavona.
15. Se disuelven cuatro gramos de 7-hidroxi-2-(p.tolil)-isoflavona en 60 cc de acetona anhidra junto con 2 g de sulfato de dimetilo en presencia de 3 g de K_2CO_3 . Se somete todo ello a reflujo durante 7 horas.
20. Se filtra el precipitado formado después de enfriamiento, se lava con acetona y se seca bajo vacío,
25. El residuo constituido por 7-metoxi-2-(p.tolil)-isoflavona se cristaliza en etanol.
- Se calienta a 70°C, durante 7 horas, bajo corriente de HCl gaseoso, una mezcla constituida por 7-metoxi-2-

(p.tolil)-isoflavona (3 g), 30 cc de HCl concentrado, 30 cc de ácido acético y 8,5 cc de una solución acuosa de formaldehído al 40%.

5. Se vierte la mezcla reaccional en agua y se deja reposar durante la noche. Se filtra el sólido separado, se lava con agua, se seca y se cristaliza en etanol. Se obtiene la 7-metoxi-8-cloro-metil-2-(p.tolil)-isoflavona.

10. Se disuelven cinco gramos de 7-metoxi-8-cloro-metil-2-(p.tolil)-isoflavona en 100 cc de etanol conteniendo 2 g de dimetilamina y se calienta a 50°C durante 6 horas.

15. Se evapora la solución hasta sequedad y se recoge el residuo con CHCl₃. Se extrae la solución clorofórmica con agua ácidulada y, mediante alcalinización de la fase acuosa, precipitan los compuestos de 7-metoxi-8-dimetilamino-metil-2-(p.toluil)-isoflavona, punto de fusión 163°-164°C.

EJEMPLO 3.

20. Se tratan, bajo condiciones de reflujo, 5 g de 7-metoxi-8-clorometil-3-p.tolilflavona, preparada como se ha descrito en el ejemplo 1, con 4 g de piperidina disueltos en 150 cc de etanol anhidro. Se prosigue el calentamiento durante 6 horas. En este momento se lleva la solución a 45°C y se deja a esta temperatura durante 12 horas. Se filtra la masa cristalina formada y se recristaliza en etanol.

25. Se obtienen 4 g de 7-metoxi-8-piperidinometil-3-(p.tolil)flavona, con un punto de fusión de 175°-178°C, con descomposición.

EJEMPLO 4.

- Se tratan, bajo condiciones de reflujo, 5 g de 7-metoxi-8-clorometil-3-p.tolilflavona, preparada como se ha descrito en el ejemplo 1, con 4 cc de pirrolidina disuel-

- tos en 150 cc de etanol anhidro. Después de 1 hora se ha disuelto por completo el sólido y se prosigue el calentamiento durante 5 horas. En este momento se enfría la masa a 45°C y se deja que cristalice durante 12 horas. Se filtra la masa cristalina y se recristaliza en etanol.
- 5.

Se obtienen 3,3 g de 7-metoxi-8-pirrolidinometil-3-(p.tolil)flavona, con un punto de fusión de 168°C .

EJEMPLO 5.

- Se suspenden en 150 cc de etanol 5 g de 7-metoxi-8-clorometil-3-p.tolilflavona, preparada según el ejemplo 1; se enfría el conjunto sobre hielo y se insufla en la suspensión 4 g de dimetilamina gaseosa. Se mantiene la mezcla bajo agitación a 0°C durante 3 horas; luego se eleva la temperatura a 20°C y se mantiene a este valor durante 12 horas.
- 10.
15. Se obtiene una solución límpida.

Con el enfriamiento a 0°C precipita un sólido que se filtra: se obtienen 2 g de 7-metoxi-8-dimetilaminometil-3-(p.-tolil)flavona con un punto de fusión de 180°C .

- De las aguas madres se obtienen 1,7 g más de producto con punto de fusión 180°C .
- 20.

EJEMPLO 6.

Se mezclan con 150 cc de etanol 5 g de 7-metoxi-8-clorometil-3-p.-tolilflavona preparada según el ejemplo 1.

25. Se calienta la mezcla a 50°C durante 12 horas, luego se disuelve y se evapora hasta sequedad, se recoge el residuo con cloroformo y se lava con solución al 5% de Na_2CO_3 . De la fase cloroformica se obtiene 1,3 g de 7-metoxi-8-dietil-aminometil-3-(p.tolil)flavona con un punto de fu-

si6n de 13820. De las aguas madres se recuperan todavfa
2,5 g del mismo producto.

EJEMPLO 7.

5. Se hacen reaccionar 7-metoxi-8-clorometil-2-
-(p.tolil)isoflavona, preparada segun el ejemplo 2, con
piperidina, tal como se ha descrito en el ejemplo 3 para
el compuesto de flavona correspondiente. Se obtiene la
7-metoxi-8-piperidinometil-3-(p.tolil)isoflavona.

EJEMPLO 8.

10. Se hace reaccionar la 7-metoxi-8-clorometil-2-
-(p.tolil)-isoflavona, preparada como se ha expuesto en el
ejemplo 2, con pirrolidina tal como se ha descrito en el
ejemplo 4 para el compuesto de flavona correspondiente. Se
obtiene la 7-metoxi-8-pirrolidinometil-3-(p.-tolil)isofla-
vona.

EJEMPLO 9.

20. Se hace reaccionar la 7-metoxi-8-clorometil-2-
-(p.tolil)-isoflavona, preparada segun el ejemplo 2, con
dietilamina tal como se ha descrito en el ejemplo 6 para
el compuesto de flavona correspondiente. Semobtiene la 7-
-metoxi-8-dietilaminometil-3-(p.tolil)isoflavona.

25. Los nuevos compuestos del invento han demostrado
poseer una actividad estimulante sobre el sistema nervioso
central y una baja toxicidad tanto en pruebas farmacol6gi-
cas como cl6nicas. Estas caracterfstioas hacen que los nue-
vos compuestos resulten extremadamente interesantes como
anal6pticos.

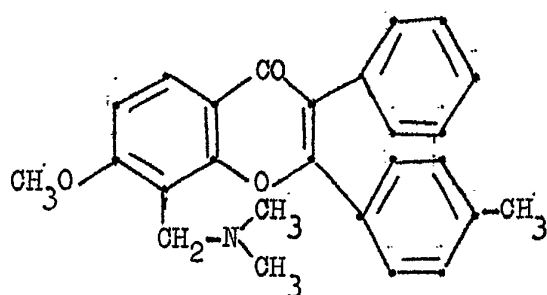
Si bien en la actualidad se conoce una serie de
anal6pticos su empleo en la terapia humana para contrarres-

tar la depresión respiratoria y el envenenamiento por barbituratos, se ha reducido notablemente en los últimos años debido, precisamente, a su toxicidad, a su actividad convulsiva y, en general, a los efectos secundarios que inducen.

5. Con el fin de destacar mejor el gran progreso llevado a cabo en el campo de los analépticos por medio de los nuevos compuestos del invento se exponen a continuación algunos datos farmacológicos significativos en comparación con los datos equivalentes para la Dimoflina ("The Merck Index" 8ª Edición, pág. 371), que es el mejor analéptico actualmente conocido y también el mas similar desde el punto de vista de la estructura química.

Con el fin de simplificar se expondrán a continuación únicamente los datos farmacológicos para el compuesto:

15.



(PVI)

20.

Con todos los compuestos preparados según los ejemplos expuestos precedentemente se han llevado a cabo pruebas de pantalla idénticas.

25.

Se ha descubierto que las metil-flavonas y las metil-isoflavonas tienen una actividad idéntica a la del PVI. Por consiguiente se ha determinado para todos estos compuestos una DE_{50} de 5 mg/kg.

Se ha encontrado también que las flavonas insubs-

- tituidas ($R = R_4 = H$) tienen una actividad del 10 al 12% inferior a la del PVI y, por tanto, un valor DE_{50} comprendido entre 5,5-5,6 mg/kg. Con respecto a la toxicidad todas las metil-isoflavonas ($R_4 = CH_3$) tienen la misma toxicidad que el compuesto PVI, mientras que las metil-flavonas ($R_3 = CH_3$) y las flavonas insubstituidas tienen una toxicidad del 10 al 20% superior a la del PVI.

- Además se han llevado a cabo las siguientes pruebas farmacológicas, entendiéndose que la del PVI es igualmente válida para los compuestos restantes, bajo las condiciones antes expuestas.

- 1) Toxicidad aguda en el ratón y la rata.
- La prueba se llevó a cabo sobre ratones suizos de 20-22 g de peso y sobre ratas Sprague-Danley de 120-130 g de peso, subdivididos en grupos constituidos por 5 animales macho y 5 hembras.
- Los nuevos farmacos se administraron a animales en ayunas desde 15 a 18 horas, tanto por vía oral como por vía intraperitoneal.
- Los valores DL_{50} se determinaron según Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. 96, 99, 1949).
- Los resultados se exponen en la tabla 1 que sigue, en comparación con el valor DL_{50} para la Dimeflina.

TABLA 1

Toxicidad aguda

	Animal	Animales/ dosis	Farmaco	Via de ad ministración	DL ₅₀ y F.L. mg/kg
5.	Ratón	50 + 50	PV ₁	os i.p.	80.0 (61,6-104) 28.2(20,1-39,5)
10.	Ratón [†]		Dimeflina	os i.p.	11,9(10,3-13,8) 4,8(4,6-5,0)
15.	Rata	50 + 50	PV ₁	os i.p.	76,4(63,8-13,8) 22,5(16,0-31,5)

[†]Setnikar y colaboradores - J. Pharmacol. 128, 176, 1960.

Resulta evidente que el compuesto PVL (y, por tanto todos los compuestos del presente invento) es bastante menos tóxico que la Dimeflina.

20. 2) Toxicidad crónica en la rata.

Para efectuar esta prueba se utilizaron 36 ratas Sprague-Danley con un peso medio de 120 g. Las ratas se subdividieron en 3 grupos, constituido cada uno de ellos por un número igual de animales macho y hembra y todos ellos se mantuvieron bajo condiciones corrientes de medio ambiente y dieta.

25. Se reservó un grupo para el testigo mientras que los dos grupos restantes se trataron con PVL en la cantidad de 5 y 10 mg/kg, correspondiente a 1/15 y

1/8, respectivamente, de la DL₅₀ para esta especie peculian.

5. El tratamiento se repitió 5 veces por semana durante 12 semanas por medio de sonda gástrica y los animales se mantuvieron constantemente bajo control.

Los resultados de los testigos obtenidos durante y después de las pruebas se resumen en las Tablas 2, 3, 4, 5.

10. Durante la prueba o al término de ésta no se registraron fallecimientos. No se apreció intolerancia del fármaco.

15. Los datos recogidos demuestran que el aumento de peso de los animales tratados es idéntico al de los testigos. Asimismo, las restantes pruebas hematólogicas y hematológicas no ofrecen una diferencia importante entre los testigos y los animales tratados. La autopsia reveló que los distintos órganos no sufrieron lesión.

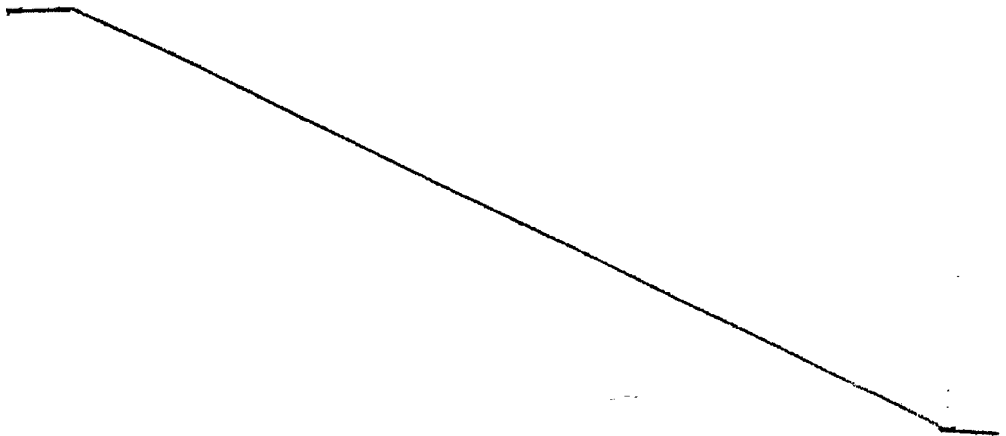


TABLA 2
Toxicidad crónica en la rata y pruebas hematológicas

Número de animales	mg/kg	Semanas de tratamiento	Hematies 10 ⁶ /mm ³	Leucocitos 10 ³ /mm ³	HB %	Fórmula leucocítica				
						Linf.	monoc.	neutr.	eosin.	bas
6♀ + 6♀	-	0	7,30±0,21	15,80±1,30	14,87±0,33	77,6	7,3	13,7	1,0	0
6♀ + 6♀	-	12	7,22±0,19	16,72±1,37	15,09±0,37	76,2	8,8	14,4	0,6	0
6♀ + 6♀	5	0	7,83±0,33	16,84±0,90	15,20±0,39	77,5	8,0	13,6	0,9	0
6♀ + 6♀	5	12	7,38±0,21	17,04±1,36	14,88±0,36	77,6	7,9	13,6	0,9	0
6♀ + 6♀	10	0	7,21±0,18	15,80±1,39	14,86±0,35	77,5	6,7	14,3	1,2	0
6♀ + 6♀	10	12	7,40±0,20	16,70±1,70	15,02±0,42	77,8	9,4	12,1	0,7	0

TABLA 3
Toxicidad crónica en la rata: pruebas hematoquímicas

Número de animales	mg/kg	Semanas de tratamiento	Glicemia mg/100 cc	Azotemia mg/100 cc	SGOT mU/cc	SGPT mU/cc
6♀ + 6♀	-	0	78,7±3,9	16,2±0,7	11,9±0,4	11,5±0,6
6♀ + 6♀	-	12	84,5±4,2	15,8±0,6	13,2±0,8	10,3±0,7
6♀ + 6♀	5	0	79,6±4,0	16,1±0,6	12,6±0,6	10,2±0,5
6♀ + 6♀	5	12	87,8±3,9	15,7±0,5	12,9±0,8	12,1±0,6
6♀ + 6♀	10	0	78,5±4,3	16,0±0,6	11,7±0,8	11,9±0,5
6♀ + 6♀	10	12	80,3±4,1	32,5±1,6	12,3±0,5	10,4±0,7

TABLA 4

Toxicidad crónica en la rata: análisis de orina

Nº de ani- males	mg/kg	proteínas	glucosa	bilirubina	hemoglobina	residuo
6º + 6º	-	5(+), 1 +	-	-	2 (+)	normal
6º + 6º	5	6(+)	-	-	1 (+)	normal
6º + 6º	10	7(+), 2 +	-	-	2 (+)	normal

TABLA 5

Toxicidad crónica en la rata: relativa al peso medio
(mg/100 g de peso corporal) de algunos órganos.

Nº de ani- males	mg/kg	Cerebro	Corazón	Higado	Bazo	Fos. lumbar
6º + 6º	-	598,5±26,9	301,6±11,6	3022±88,5	298,8±13,6	670,8±33,4
6º + 6º	5	579,6±24,5	289,9±11,2	3012±101,6	304,2±16,6	658,5±26,4
6º + 6º	10	583,7±19,8	288,8±11,3	3036,5±79,8	303,7±13,5	672,8±29,6

3) Efectos sobre la actividad respiratoria y cardio-
circulatoria, así como sobre la depresión respiratoria
inducida por morfina en el conejo.

5. Para llevar a cabo estas pruebas se utilizaron
conejos Towmy Burgundy de ambos sexos con un peso
de 2,7 - 3,2 kilos, en ayunas desde unas 15-18 horas,
anestesiados con etil-uretano (1g/kg) y ácido dialil-
barbitúrico (40 mg/kg) por vía intravenosa,
La amplitud respiratoria y la frecuencia se midió.

con un poligrafo Battaglin-Rangoni. En el mismo poligrafo se registró la presión arterial, el ECG y la frecuencia cardiaca.

5. Después de la estabilización de las condiciones respiratorias y circulatorias y de registrar los valores básicos, se administró el compuesto PVI por vía i.v. con dosis de 1,25 - 2,5 - 5 mg/kg, se administraron también dosis equitóxicas de Dimeflina.
10. En otra serie de pruebas la administración del farmaco estuvo precedida por la administración (via i.v.) de 10 mg/kg de clorhidrato de morfina, que tiene una actividad depresiva sobre los centros respiratorios. En las pruebas sin administración previa de morfina el compuesto PVI redujo constantemente la disminución de la amplitud y frecuencia respiratoria que aparece de forma espontánea en los animales testigo, mientras que no afectó las condiciones cardiocirculatorias.
15. En las pruebas llevadas a cabo bajo depresión respiratoria inducida por morfina, la dosis de 1,25 mg/kg resultó ineficaz para contrarrestar la respiración intermitente de Sheyne-Stoches; la dosis de 2,5 mg/kg resultó efectiva para restaurar los valores normales de amplitud y frecuencia respiratoria, pero fue preciso repetir la administración; la dosis de 5 mg/kg resultó totalmente efectiva y una sola administración resultó suficiente para un largo periodo de tiempo.
- 20.
25. Las condiciones cardiocirculatorias no se vieron afectadas de forma notable.

En todos los casos no se detectaron fenómenos convulsivos.

Las mismas pruebas llevadas a cabo con dosis equivalentes de Dimeflina (dosis equiactivas) condujeron

5. a varios casos que presentaron fenómenos convulsivos.

4) Efecto convulsivo sobre el ratón.

Esta prueba se llevó a cabo sobre ratones suizos machos con peso de 20-22 g.

10. Los ratones, en ayunas desde 12 horas aproximadamente, se subdividieron en grupos de 10 animales cada uno y se trataron mediante sonda gástrica con PVI y Dimeflina. Para el PVI se utilizaron las dosis siguientes: 30 - 45 - 60 - 75 mg/kg.

20. Para cada fármaco se calculó la DC_{50} (dosis convulsiva para el 50% de los animales) con el empleo del método estadístico de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. 96, 99, 1949).

Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 6.

25. Según puede apreciarse, el efecto convulsivo se inicia con dosis bastante menores de Dimeflina en comparación con el nuevo fármaco PVI.

Por el contrario, la acción estimulante sobre el sistema nervioso central indicada por la relación DL_{50}/DC_{50} es equivalente para los dos fármacos.

TABLA 6

Efecto convulsivo de PVI y Dimeflina

Farmaco	DC ₅₀ y L.F. mg/kg	DL ₅₀ y L.F. mg/kg	R(DL ₅₀ /DC ₅₀)
PV ₁	58,0 (48,3-69,6)	80,0 (61,6-104)	1,38
Dimeflina	8,9 (8,1 - 9,8)	11,9 (10,3-13,8)*	

*Según Setnikar y colaboradores.

5) Esta prueba indica la actividad del farmaco considerado contra la toxicidad de un barbiturato y es altamente específica para analépticos en cuanto se refiere a estimulantes bulbares, mientras que otros estimulantes del sistema nervioso central, tales como la amfetamina y la estricnina, no modifican la toxicidad del barbiturato o, también la eleva (lobelina). La prueba se llevó a cabo con ratones suizos machos de 20-22 g de peso, en ayunas desde 15 a 18 horas, subdivididos en 12 grupos constituido cada uno por 10 animales.

La DL₅₀ del pentobarbital sódico se determinó por vía i.p. sobre 40 ratones.

A otros dos grupos, constituido cada uno por 40 ratones, se les administró primero 13,4 mg/kg de PVI, o 2 mg/kg de Dimeflina, y luego el pentobarbital sódico.

La DL₅₀ del pentobarbital se determinó en cualquier caso con el método de Litchfield y Wilcoxon.

El resultado se recoge en la tabla 7 que sigue.

TABLA 7

Influencia del PVL y la Dimeflina sobre la toxicidad del pentobarbital sódico

5.

Farmaco	DL ₅₀ y F.L. (mg/kg)	PR [†]
Pentobarbital	108 (90-129,6)	—
10. Pentobarbital + PVL (13,4 mg/kg s.c.)	150,0 (137,6-163,5)	1,39
15. Pentobarbital + Dimeflina (2 mg/kg s.c.)	137,2 (123,6-152,3)	1,27

[†]Relación entre la DL₅₀ de pentobarbital con y sin tratamiento previo con el estimulante.

20. Resulta evidente que el compuesto PVL reduce la toxicidad del pentobarbital en grado muy superior a la Dimeflina, teniendo en cuenta que las dosis administradas son dosis equitóxicas. Este resultado establece una superioridad del PVL como analéptico.

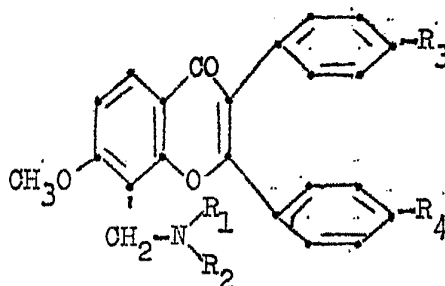
25. En resumen, de las pruebas farmacológicas llevadas a cabo (las antes indicadas son solo algunas significativas), se desprende que los nuevos compuestos de conformidad con el invento son muy buenos analépticos, superiores al mejor analéptico actualmente conocido (Dimeflina) y poseen la gran ventaja, con respecto a la Dimeflina, de ser mucho menos tóxico, mucho menos convulsivo y carece de efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 35600/74 del 13 de Agosto de 1974.

1. - Procedimiento para la preparación de derivados de flavona de la fórmula

10.



15.

en la que

R_1 y R_2 son ambos metilo o etilo o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico mononuclear heptagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno como heteroátomo ulterior, y

20.

R_3 y R_4 son hidrógeno, o metilo, con la condición de que uno, por lo menos, de éstos es hidrógeno,

25.

caracterizado porque: a) se hace reaccionar resorcinol con fenilacetnitrilo o un derivado fenilacetnitrilo apropiado en presencia de $ZnCl_2$ y HCl gaseoso, b) se hidroliza el clorhidrato de oetoinmina así formado para obtener un derivado de 2,4-dihidroxi-acetofenona, o) se funde el derivado

2,4-dihidroxi-acetofenona con una mezcla de benzoato sódico y anhídrido benzoico o sus derivados p.metilicos y se precipita el derivado de 7-hidroxi-flavona con un carbonato alcalino, d) se sustituye el derivado de 7-hidroxi-flavona por el compuesto 7-metoxílico con sulfato de dimetilo en presencia de carbonato potásico, e) se hace reaccionar el derivado de 7-metoxi-flavona con formaldehido y ácido clorhídrico en presencia de ácido acético para introducir un grupo 8-cloro-metilénico en la posición 8, f) se introduce el grupo que contiene nitrógeno en la posición 8 mediante reacción con la base orgánica deseada.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, de preferencia éter etílico.

3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (b) de hidrólisis se lleva a cabo con NaOH acuoso y el compuesto formado precipita mediante la adición de HCl.

4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la masa fundida de la etapa (c) se disuelve en etanol/agua hirviente antes de la precipitación del compuesto formado.

5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (f) se lleva a cabo en una solución de disolvente orgánico.

6.- Procedimiento para la preparación de derivados de flavona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 páginas foliadas y escri-

tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

11 2 NOV 1975

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO

mpc.