

IN.-



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	472.659	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	17-8-1.978	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los requisitos que figuran en la Ley de Patentes de Invención y según el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
825.535	18-8-1.977	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMINICOS DE POLIOLES.		
71 SOLICITANTE (ES)		
PFIZER INC. (Sociedad constituida en el Estado de Delaware)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, NEW YORK, N.Y. 10017, Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
ALLEN RICHARD KRASKA, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos derivados amínicos y amidínicos de di-O-(n-alquil y alquenil superior)gliceroles y -propanodiolos y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables que son
5 útiles para combatir las infecciones víricas en los mamíferos. De especial interés es el 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-aminopropil)-glicerol y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10

Las infecciones víricas que atacan a los mamíferos, incluido el hombre, son normalmente enfermedades contagiosas susceptibles de causar grandes sufrimientos humanos y pérdidas económicas. Desgraciadamente, el descubrimiento de compuestos antivíricos es mucho más complicado y difícil que
15 el descubrimiento de agentes antibacterianos y antifúngicos. Esto es debido en parte a la estrecha similitud estructural entre los virus y la estructura de ciertos componentes celulares esenciales como los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico. No obstante, se han descrito en la bibliografía
20 numerosos "agentes antivirales" no víricos, es decir, sustancias que "pueden producir un efecto protector o terapéutico produciendo una clara mejoría detectable del huésped infectado por el virus o cualquier material que pueda favorecer significativamente la formación de anticuerpos, aumentar la actividad de anticuerpos, mejorar la resistencia no específica,

25

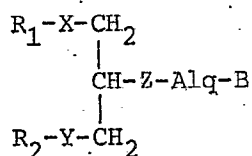
1 {acelerar la convalecencia o deprimir los síntomas" Herrman
y colaboradores, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 103, 625 (1960)}.
La lista de agentes antivíricos registrados incluye, para
5 nombrar algunos, el interferon y los materiales sintéticos
tales como hidrocloreuro de amantadina, pirimidinas, biguanidas,
guanidina, pteridinas y metisazona. Debido a la gama
bastante estrecha de infecciones víricas que puede ser tra-
tada por cada uno de los agentes antivíricos comercialmente
existentes en la actualidad, siempre resultan bien venidos
10 los nuevos agentes antivíricos sintéticos como adiciones po-
tencialmente valiosas al arsenal de la tecnología médica.

En respuesta a las infecciones por virus, las células
de los mamíferos producen una sustancia que permite a las
células resistir a la multiplicación de diversos virus. Las
15 sustancias resistentes a los virus o que interfieren con los
virus son denominadas "interferones". Los interferones son
glicoproteínas que pueden diferir en sus propiedades fisico-
químicas pero todas ellas presentan las mismas propiedades
biológicas, a saber: inhiben una amplia variedad de virus
20 no relacionados entre sí, no ejercen ningún efecto tóxico
ni cualquier otro efecto perjudicial sobre las células y son
específicos de cada especie (Lockart, *Frontiers of Biology*, vol.2, "Inter-
ferons", editado por Finter, W.B. Saunders Co., Philadelphia,
1966, págs. 19-20).

25 Todavía no se ha puesto a punto ningún método práctico

1 y económico para la preparación de interferón exógeno para
uso clínico rutinario contra las infecciones virales. Por
ello se ha buscado una solución alternativa a la producción
de interferones que consiste en administrar al animal que
5 ha de ser protegido o tratado una sustancia no vírica que
estimula o induce la producción de interferón en las células.
El interferón producido de esta manera se denomina
interferón "endógeno".

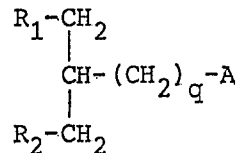
10 En la patente estadounidense nº 2.738.351 se indica que
los compuestos de fórmula general



15 donde cada uno de los radicales R_1 y R_2 puede ser alquilo,
aralquilo, arilo, cicloalquilo, nitroarilo, halogenoarilo,
alquilarilo o alcoxiarilo; cada uno de los radicales X, Y
y Z puede ser oxígeno, azufre o sulfonilo; Alq es alquileo
lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono y B puede
20 ser dialquil(inferior)amino, piperidino, morfolino, pirroli-
dino, (alquil inferior)pirrodilino, N'-alquilpiperazino o pipecolino, son
agentes anestésicos locales. Además, la discusión de vías alternativas de
síntesis (véase la columna 1, lí. 57-70 de dicha patente)
describe intermediarios de la fórmula anterior donde B es
amino y (alquil inferior)amino. Sin embargo, ninguno de los
25 compuestos específicamente enumerados en la descripción de

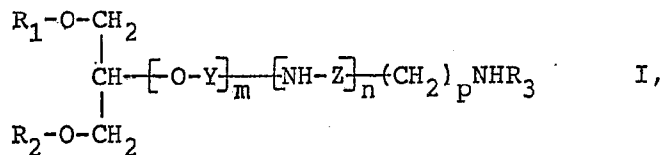
1 dicha patente contiene un grupo alquilo R₁ o R₂ mayor de
n-pentilo. Además, en ninguno de estos compuestos ambos
R₁ y R₂ son alquilo y ambos X e Y son oxígeno.

5 En la patente japonesa J7-6042-177 se describen compues-
tos insecticidas y acaricidas de fórmula

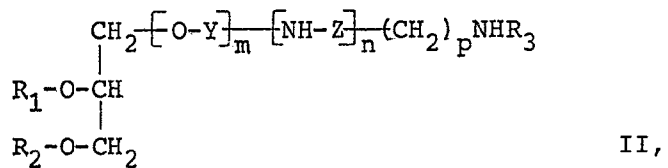


10 donde R₁ y R₂ pueden ser, entre otros, alquiltio inferior;
q es 0 a 5 y A puede ser, entre otros, 1-piperidino o di(al-
quil inferior)amino.

Ahora se ha descubierto que ciertos nuevos derivados
amínicos y amidínicos de di-O-(n-alquil y alquenil superior)-
gliceroles y -propanodíoles son capaces de combatir las in-
15 fecciones virales en los mamíferos. Los nuevos compuestos
de esta invención responden a las fórmulas:

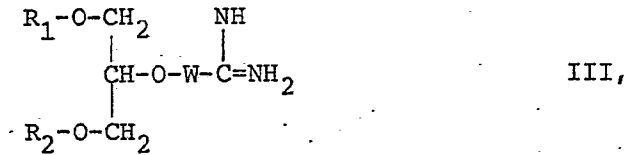


20

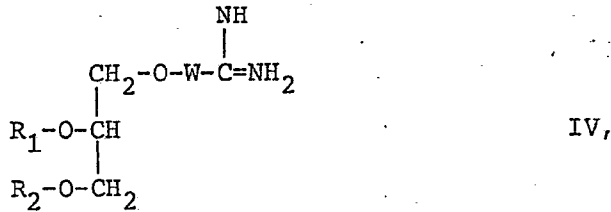


25

1

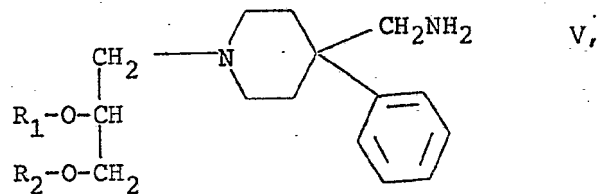


5



Y

10



15

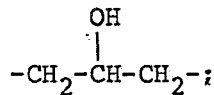
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde

20

R_1 y R_2 están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo normal de 12 a 20 átomos de carbono y alqueno normal que no contiene un doble enlace en la posición 1, de 12 a 20 átomos de carbono;

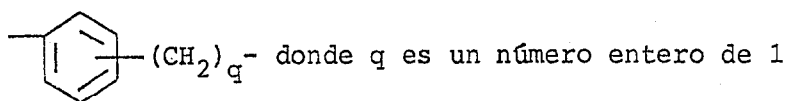
Y está seleccionado entre el grupo formado por alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valencias en átomos de carbono diferentes;

25



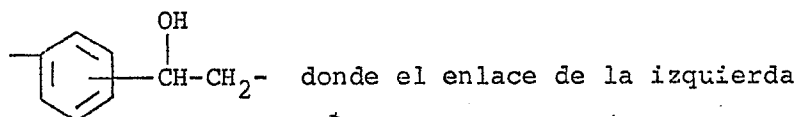
orto-, meta- y para-fenilendimetileno;

1



a 3 y el enlace de la izquierda está conectado a 0 y

5

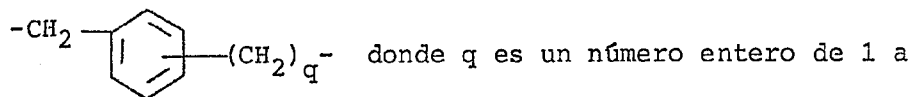


está conectado a 0;

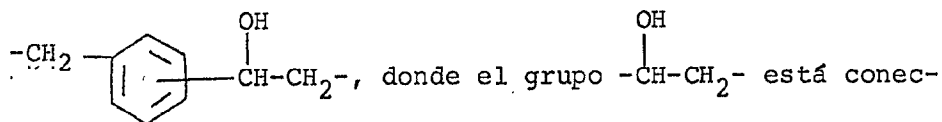
10

Z está seleccionado entre el grupo formado por alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valencias en átomos de carbono diferentes; orto-, meta- y para-fenilendimetileno;

15



3 y el grupo $-(\text{CH}_2)_q^-$ está conectado a $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_3$ y



20

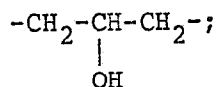
tado a $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_3$;

R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono y ω -hidroxi(alquilo normal) de 2 a 4 átomos de carbono;

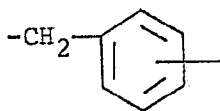
25

m, n y p son cada uno de ellos 0 o 1, siendo la suma de m, n y p 0 o 1; R_3 es hidrógeno cuando m es 0 y R_3 es dis-

1 tinto de ω -hidroxi(alquilo normal) cuando m es 1 e Y es



5 W está seleccionado entre el grupo formado por alquile-
no de 1 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valen-
cias en átomos de carbono diferentes cuando W es distinto
de metileno; orto-, meta- y para-fenileno y



10

donde el enlace de la izquierda está

conectado a O.

15 La invención aquí descrita comprende los nuevos com-
puestos antivíricos de fórmulas I a V, las nuevas composicio-
nes farmacéuticas que contienen una cantidad antivíricamente
efectiva de un compuesto de fórmulas I a V como ingrediente
activo esencial en un vehículo farmacéuticamente aceptable,
el nuevo método de controlar profilácticamente una infección
viral en un mamífero que consiste en administrar una cantidad
efectiva para controlar profilácticamente dicha infección vi-
20 ral de un compuesto de fórmulas I a V y el nuevo método de
inducir la producción de interferón en un mamífero, que con-
siste en administrar una cantidad efectiva para inducir la
producción de interferón de un compuesto de fórmulas I a V.

25

Los compuestos de esta invención presentan actividad
antiviral contra una amplia variedad de virus in vivo en ma-

1 míferos e in vitro en un cultivo tisular de mamíferos. Por
lo menos una porción sustancial de esta actividad es la con-
secuencia de la capacidad de dichos compuestos de inducir
la producción de interferón en las células, es decir, de
5 interferón endógeno.

Por sales de adición de ácidos "farmacéuticamente acep-
tables" se entienden las sales que no son tóxicas a las dosis
administradas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables que pueden ser empleadas son sales solubles en agua
10 e insolubles en agua como el hidrocioruro, hidrobromuro, fos-
fato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato,
gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato,
maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tar-
trato, amonato (4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato), pa-
moato (1,1'-metilen-bis-2-hidroxí-3-naftoato), estearato,
15 3-hidroxí-2-naftoato, p-toluensulfonato, metanosulfonato,
lactato y sales de suramina.

Un grupo preferido de los compuestos de fórmulas I a V
está constituido por los hidrocioruros de las bases de fór-
mulas I a V.
20

Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I a
V está constituido por aquéllos donde R_1 y R_2 son ambos un
grupo alquilo normal de 14 a 18 átomos de carbono.

Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I
25 a V está constituido por aquéllos donde R_1 y R_2 son ambos un

1 grupo alquilo normal de 14 a 18 átomos de carbono y contienen el mismo número de átomos de carbono.

5 Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I a V está constituido por aquéllos donde R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo.

Otro grupo preferido de los compuestos de esta invención está constituido por los de fórmula I.

Otro grupo preferido de los compuestos de esta invención está constituido por los de fórmula II.

10 Otro grupo preferido de los compuestos de esta invención está constituido por los de fórmula V.

Un grupo preferido de los compuestos de fórmulas I y II está constituido por aquéllos donde m es 1, n es 0, p es 0 y R_3 es hidrógeno.

15 Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I y II es el constituido por aquéllos donde m es 1, n es 0, p es 0, R_3 es hidrógeno e Y es alquileno de cadena lineal de 2 a 4 átomos de carbono.

20 Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I y II está constituido por aquéllos donde m es 1, n es 0, p es 0, R_3 es hidrógeno e Y es orto-, meta- o para-fenilendimetileno.

25 Son especialmente valiosos los siguientes compuestos y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables:
1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-aminopropil)-glicerol,

- 1 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(3-aminopropil)-glicerol,
1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(meta-aminometilbencil)-glicerol,
1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(meta-aminometilbencil)-glicerol,
1,2-di-O-(n-tetradecil)-3-O-(meta-aminometilbencil)-glicerol,
5 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(meta-aminometilfenil)-glicerol,
1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(para-aminometilfenil)-glicerol,
1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(para-aminometilfenil)-glicerol,
1,2-di(n-hexadeciloxi)-3-(meta-aminometilbencilamino)-propano,
1,2-di(n-hexadeciloxi)-3-aminometil-propano,
10 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(meta-amidinobencil)-glicerol,
1-{2,3-di(n-octadeciloxi)propil}-4-aminometil-4-fenilpiperi-
ridina,
1-{2,3-di(n-hexadeciloxi)propil}-4-aminometil-4-fenilpiperi-
dina y
15 1-{2,3-di(n-tetradeciloxi)propil}-4-aminometil-4-fenilpiperi-
ridina.

Los compuestos de fórmulas I y II anteriores pueden prepararse a partir del 1,2-di-O-(n-alquil o alquenil superior)-glicerol y 1,3-di-O-(n-alquil o alquenil superior)-glicerol apropiado de partida, por métodos familiares a los expertos en este campo. Por ejemplo:

- 20
25 (a) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 3-propileno pueden ser preparados por condensación del material de partida con acrilonitrilo en solución acuosa, en condiciones fuertemente básicas, para formar un derivado 2-ciano-

1 etílico que después se hidrogena;

(b) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 2-etileno pueden prepararse por reacción del derivado 2-ciano-etílico del material de partida con ácido fórmico, en condiciones fuertemente ácidas, para formar el derivado 2-carboxietílico que después se hace reaccionar con ácido hidrazoico en condiciones fuertemente ácidas;

(c) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 4-butileno pueden ser preparados por adición de un radical aliilo al material de partida haciéndolo reaccionar con un haluro de aliilo en condiciones fuertemente básicas, hidroborar el derivado alílico, oxidar el intermediario resultante con peróxido de hidrógeno en una solución acuosa básica para formar el derivado 3-hidroxipropílico, hacer reaccionar el derivado 3-hidroxipropílico con un cloruro de sulfonilo RSO₂Cl (v.g. cloruro de p-toluensulfonilo) en condiciones básicas para formar el correspondiente éster sulfónico (v.g. el tosilato), sustituir el grupo RSO₃- por un grupo ciano mediante reacción con cianuro sódico y después reducir el derivado 3-cianopropílico resultante;

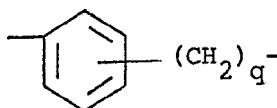
(d) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 2-propileno pueden prepararse siguiendo el procedimiento (c) hasta la etapa de oxidación con peróxido de hidrógeno, aislando el producto secundario de oxidación 2-hidroxipropílico y después sometiendo el derivado 2-hidroxipropílico al resto del

1 procedimiento (c) empleando azida sódica en lugar de cianuro sódico;

(e) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 2-hidroxi-3-propileno pueden prepararse oxidando el derivado alílico del material de partida con un ácido percarboxílico (v. g. ácido m-cloroperbenzoico) para formar el derivado 2,3-epoxipropílico y haciendo reaccionar este último como azida sódica para formar el derivado 3-azido-2-hidroxipropílico que después se reduce;

10 (f) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es fenilendimetileno pueden prepararse por reacción del material de partida con un haluro de cianobencilo en condiciones fuertemente básicas y después reduciendo el derivado cianobencílico resultante con un hidruro reactivo tal como hidruro de litio y aluminio;

(g) los compuestos donde m es 1, R₃ es H, Y es



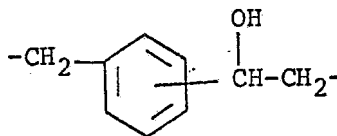
20 y q es un número entero de 1 a 3 pueden prepararse por reacción del material de partida con un cloruro de sulfonilo RSO_2Cl (v.g. cloruro de p-toluensulfonilo) en condiciones básicas, para formar el correspondiente éster sulfónico (v. g. el tosilato) de di-O-(n-alquil o alquencil superior)glicerol, sustitución del grupo RSO_3^- por un grupo cianofenoxi u ω -cia-

25

1 noalquilfenoxi mediante reacción por ejemplo con cianofenolato sódico y después hidrogenación del derivado cianofenílico o cianoalquilfenílico resultante del di-O-(m-alquil o alquenil superior)-glicerol de partida;

5 (h) los compuestos donde m es 1, R₃ es alquilo normal

e Y es distinto de $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ o



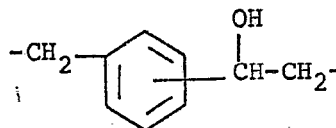
10

pueden prepararse por acilación del correspondiente compuesto donde R₃ es H con un haluro de acilo en condiciones básicas y después reducción del derivado N-acílico resultante;

(i) los compuestos donde m es 1, R₃ es isopropilo e Y

15

es distinto de $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ o



20

pueden prepararse por reacción del correspondiente compuesto donde R₃ es H con acetona, en condiciones ácidas e hidrogenación de la imina resultante (v.g. con borohidruro sódico);

(j) los compuestos donde m es 1, R₃ es distinto de H e Y es 2-etileno pueden prepararse por oxidación del derivado alílico del di-O-(m-alquil o alquenil superior)-glicerol de

25

1 partida mediante tratamiento consecutivo, en presencia de
agua, con tetróxido de osmio (o permanganato potásico) y
periyodato sódico para formar el derivado formilmetílico,
5 reacción del derivado formilmetílico con la amina R_3NH_2
en condiciones ácidas e hidrogenación del producto N-alqui-
lidénico o N-hidroxialquilidénico;

(k) los compuestos donde m es 1, R_3 es alquilo e Y

10 es $-CH_2-\overset{OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2-$ pueden ser preparados por reacción del deri-
vado 2,3-epoxipropílico del material de partida con la amina
 R_3NH_2 ;

15 (l) los compuestos donde p es 1, pueden prepararse por
reacción de un éster sulfónico (v.g. el tosilato) del di-O-
(m-alquil o alquenil superior)-glicerol apropiado {prepara-
do a partir del material de partida de (g)} con cianuro só-
dico y después hidrogenación del derivado ciano resultante
de di(n-alquiloxi o alqueniloxi superior)propano;

20 (m) los compuestos donde m, n y p son todos 0 pueden
prepararse como en (l) utilizando azida sódica en lugar de
cianuro sódico;

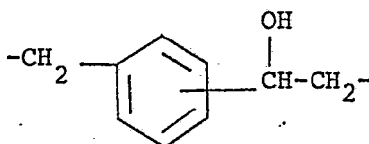
25 (n) los compuestos donde n es 1 y Z es 3-propileno pue-
den prepararse por condensación del correspondiente compuesto
donde m, n y p son todos 0 con acrilonitrilo, en solución
acuosa y en condiciones fuertemente básicas, para formar el
derivado N-(2-cianoetil)amínico del di(n-alquiloxi o alque-

1 niloxi superior)propano, que después es hidrogenado;

(o) los compuestos donde n es 1 y Z es fenilendimetileno pueden prepararse por reacción de una xililendiamina con un éster sulfónico (v.g. el tosilato) del di-O-(n-alquil o alquenil superior)-glicerol apropiado y

5

(p) los compuestos donde m es 1, R₃ es alquilo e Y es



10

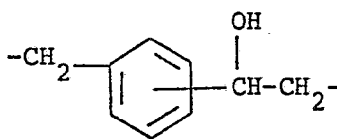
pueden prepararse por reducción de un derivado cianobencílico del di-O-(n-alquil o alquenil superior)-glicerol de partida para formar el derivado formilbencílico, reducción del derivado formilbencílico en presencia de yoduro de trimetilsulfonio para formar el derivado 1,2-epoxietilbencílico y después reacción de este último derivado con la amina R₃NH₂.

15

Los compuestos de fórmulas I y II donde m es 1, R₃ es

hidrógeno e Y es distinto de -CH₂-CH(OH)-CH₂- o

20

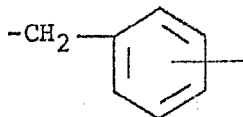


también pueden prepararse por reacción del derivado apropiado de ftalimida con hidrazina.

25

1 El experto en este campo observará que pueden prepararse otros compuestos de fórmulas I y II utilizando variaciones evidentes de los métodos de síntesis antes indicados.

5 Los compuestos de fórmulas III y IV también pueden prepararse a partir de los 1,2-di-O-(n-alquil o alquencil superior)-gliceroles y 1,3-di-O-(n-alquil o alquencil superior)-gliceroles apropiados, por métodos familiares a los expertos en este campo. Por ejemplo, los compuestos donde W es fenileno pueden prepararse por condensación de un derivado cianofenílico del material de partida con etanol o etanotiol, en un disolvente inerte saturado de cloruro de hidrógeno como dioxano, para formar el correspondiente hidrocioruro de etilbencimidato o de etiltiobencimidato, seguido de sustitución nucleofílica con amoníaco y eliminación de etanol o etanotiol, que se realiza en etanol saturado de amoníaco. Los compuestos donde W es



20 pueden prepararse de forma similar a partir de un derivado cianobencílico del material de partida. Los compuestos donde W es alquilenos pueden prepararse de forma similar a partir del derivado ciano-(alquílico inferior) apropiado del material de partida. Cuando W es metileno, dicho derivado puede prepararse por reacción del material de partida con cloro-

25

1 bromo- o yodo-acetonitrilo.

5 Los compuestos de fórmula V anterior pueden ser preparados a partir de los 1,2-di-O-(n-alquil o alquénil superior)-gliceroles apropiados por métodos familiares a los expertos en este campo. Por ejemplo, el derivado tosílico del material de partida puede hacerse reaccionar con hidrocloruro de 4-ciano-4-fenilpiperidina, reduciendo después el compuesto resultante.

10 Las sales de adición de ácido de las bases de fórmulas I a V pueden prepararse por procedimientos convencionales, por ejemplo mezclando el compuesto amínico o amidínico en un disolvente adecuado con el ácido requerido y recuperando la sal por evaporación o por precipitación mediante adición de un no disolvente de la sal. Los hidrocloruros pueden prepararse fácilmente haciendo pasar cloruro de hidrógeno a 15 través de una solución del compuesto amínico o amidínico en un disolvente orgánico. Como puede observarse en los ejemplos dados en esta memoria, muchos de los hidrocloruros o dihidrocloruros aislados de las bases de fórmulas I-V suelen con- 20 tener una cantidad importante de agua. No se sabe si este agua "atrapada" observada ha sido ocluída al azar durante la cristalización, corresponde a la formación de verdaderos hidratos moleculares o es el resultado de cualquier otro fenómeno. En cualquier caso, las sales que contienen agua 25 "atrapada" pueden ser formuladas y administradas eficazmente

1 sin deshidratación preliminar.

Los 1,2-di-O-(n-alquil superior)-gliceroles de partida pueden prepararse por el método de Kates, M. y colaboradores, *Biochemistry*, 2, 394 (1963). Los 1,3-di-O-(n-alquil superior)-gliceroles de partida pueden prepararse por el método de Damico, R. y colaboradores, *J.Lipid Res.*, 8, 63 (1967). Los 1,2- y 1,3-di-O-(n-alquenil superior)-gliceroles de partida pueden prepararse por el método de Bauman, W.J. y Mangold, H.K., *J.Org.Chem.*, 31, 498 (1966).

10 La actividad antiviral de los compuestos de esta invención fué determinada empleando dos procedimientos independientes. En el primero, el compuesto de ensayo se administra a ratones por vía intraperitoneal, 18 o 24 horas antes de atacarlos con una dosis letal del virus de la encefalomiocarditis (EMC). Se toman los datos de la supervivencia durante
15 los 10 días siguientes al ataque y se comparan con los datos para animales no protegidos. El procedimiento en el que la droga se administra 18 a 24 horas antes, y en un punto claramente diferente del de la inyección con virus, está diseñado
20 para eliminar los efectos locales entre la droga y el virus e identificar solamente los compuestos que producen una respuesta antiviral sistémica.

En el segundo procedimiento, unas monocapas de células de pólipo nasal humano cultivadas sobre placas de microvaloración se tratan con el compuesto de ensayo unas 18 horas
25

1 antes del tratamiento con una dosis letal del virus de la
estomatitis vesicular (VEV). El compuesto de ensayo se lava
de las monocapas antes del tratamiento con el virus. El flui-
do del cultivo extraído de las placas después de un periodo
5 de incubación posterior al ataque se valora para determinar
la cantidad de virus infeccioso presente en las placas de
microvaloración de fibroblastos de ratón L-929. La compara-
ción se realiza con los datos del número de virus para el
fluido de cultivo extraído de células de pólipo no protegidas.

10 Adicionalmente, se probaron muchos de los compuestos
de esta invención para determinar su capacidad de aumentar
la conocida actividad antivírica del ácido poli-inosínico:po-
li-citidílico. Finalmente, también se determinó la capacidad
de algunos de los compuestos para inducir interferón circulan-
15 te en ratones después de la administración parenteral, utili-
zando el procedimiento descrito por Hoffman, W.W. y colabora-
dores, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3, 498-501 (1973).

20 La administración parenteral, tópica o intranasal de las
aminas y amidinas antes descritas a un mamífero antes de ex-
ponerse a un virus infeccioso proporciona una rápida resis-
tencia al virus. Preferiblemente, la administración debe tener
lugar unos 2 días o 1 día antes de la exposición al virus,
aunque este tiempo puede variar algo con la especie animal
particular y con el virus infeccioso particular.

25 Cuando se administran los materiales de esta invención,

1 lo más sencillo y económico consiste en utilizarlos en una
forma dispersada en un vehículo aceptable. Cuando se dice
que este material se dispersa, se entiende que las partí-
5 culas pueden ser de tamaño molecular y mantenerse en ver-
dadera solución en un disolvente adecuado o que las partícu-
las pueden ser de tamaño coloidal y estar dispersadas en
una fase líquida en forma de suspensión o emulsión. El tér-
mino "dispersado" también significa que las partículas pue-
den estar mezcladas y extendidas en un vehículo sólido de
10 manera que la mezcla se encuentre en forma de polvo. Este
término también abarca las mezclas que son adecuadas para
uso como pulverizaciones, incluidas las soluciones, suspen-
siones o emulsiones de los agentes de esta invención.

15 Cuando se administran parenteralmente (subcutánea, in-
tramuscular o intraperitonealmente) los materiales de esta
invención se emplean a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg
a 250 mg/kg de peso corporal. La dosis preferida es alrede-
dor de 5 a 100 mg/kg de peso corporal y todavía mejor alre-
20 dor de 5 a 50 mg/kg de peso corporal. Naturalmente, la do-
sis depende del mamífero en tratamiento y de la amina o ami-
dina particular empleada y ha de ser determinada por el
responsable de su administración. Generalmente, se adminis-
tran pequeñas dosis inicialmente, aumentándolas gradualmente
25 hasta que se determina el nivel de dosis óptimo para el pa-
ciente particular en tratamiento.

1 Los vehículos adecuados para la inyección parenteral
pueden ser acuosos, como agua, solución salina isotónica,
dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosa como
aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón,
5 aceite de cacahuet, maíz, sésamo) y otros vehículos no
acuósos que no interfieran con la eficacia del preparado
y que no sean tóxicos al volumen o proporción utilizados
(glicerol, etanol, propilenglicol, sorbitol). Además, pue-
den prepararse ventajosamente composiciones adecuadas para
10 la preparación extemporánea de soluciones antes de la admi-
nistración. Estas composiciones pueden incluir diluyentes
líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dieti-
lo, glicerol y sorbitol.

15 Para utilizar la vía intranasal de administración de
esta invención, puede seguirse cualquier método práctico
para poner en contacto el agente antivírico con el tracto
respiratorio del mamífero. Los métodos eficaces incluyen
la administración del agente mediante gotas intranasales
o nasofaríngeas y por inhalación dispensado desde un nebu-
20 lizador o un aerosol. Estos métodos de administración son
de importancia práctica porque constituyen una forma sen-
cilla, segura y eficaz de poner en práctica esta invención.
Para la administración intranasal del agente, habitualmente
en un vehículo aceptable, es satisfactoria una concentra-
25 ción de agente comprendida entre 1,0 y 100 mg/ml. Unas con-

1 centraciones del orden de unos 30 a 50 mg/ml permiten la
administración de un volumen conveniente de material.

 Para aplicación tópica, los agentes antivíricos se
utilizan convenientemente en un vehículo aceptable que
5 facilita y permite controlar la aplicación y favorece la
absorción. Aquí también son satisfactorias unas concentra-
ciones del orden de 1,0 a 250 mg/ml aproximadamente. En
general, en los dos métodos citados de administración, se
administrará una dosis comprendida aproximadamente entre
10 1,0 y 250 mg/kg de peso corporal y preferiblemente entre
unos 5,0 y unos 50 mg/kg de peso corporal.

 Los compuestos empleados en esta invención pueden
utilizarse por sí solos, es decir sin ninguna otra medicina,
como mezclas de más de uno de los compuestos aquí descritos
15 o en combinación con otros agentes medicinales como anal-
gésicos, anestésicos, antisépticos, descongestivos, anti-
bióticos, vacunas, agentes reguladores del pH y sales
inorgánicas, para comunicar propiedades farmacológicas
interesantes. Además, pueden ser administrados en combina-
20 ción con hialuronidasa para evitar ó por lo menos reducir
al mínimo la irritación local y para aumentar la velocidad
de absorción del compuesto. Unos niveles de hialuronidasa
de unas 150 unidades (Farmacopea de Estados Unidos) como
mínimo son eficaces en este aspecto aunque, naturalmente,
25 pueden utilizarse niveles más altos o más bajos.

1 Los materiales de esta invención que son insolubles
en agua, incluidos los que presentan poca solubilidad o
se disuelven difícilmente en agua, se administran para
5 obtener resultados óptimos en formulaciones, por ejemplo
suspensiones o emulsiones, que permiten la formación de ta-
maños de partícula inferiores a unas 20 micras. Los tama-
ños de partícula de las formulaciones influyen en su acti-
vidad biológica, aparentemente a través de la mejor absor-
ción de los materiales activos. Al formular estos materia-
10 les, se utilizan diversos agentes tensoactivos y coloides
protectores. Los agentes tensoactivos adecuados son los
ésteres parciales de los ácidos grasos comunes, como láuri-
co, oleico, esteárico, anhídridos de hexitol derivados del
sorbitol y los derivados polioxietilénicos de estos éste-
15 res. Estos productos son vendidos bajo los nombres comer-
ciales de "Spans" y "Tweens", respectivamente, y pueden
adquirirse de la ICI United States Inc., Wilmington, Del.
Los éteres celulósicos, especialmente el éter metílico de
celulosa (Methocel de la Dow Chemical Co., Midland, Mich.)
20 son muy eficaces como coloides protectores para uso en emul-
siones que contienen los materiales de esta invención.

 Los materiales solubles en agua aquí descritos se admi-
nistran para obtener los resultados óptimos en solución acuosa.
25 Típicamente se administran en solución salina tamponada
con fosfato. Los compuestos insolubles en agua se adminis-

1 tran en formulaciones del tipo antes descrito o en otras
diversas formulaciones como se ha indicado anteriormente.
El dimetilsulfóxido constituye un vehículo adecuado de
5 los compuestos insolubles en agua. Una formulación repre-
sentativa de estos compuestos contiene de 25 a 100 mg de
la droga elegida en forma de emulsión que se prepara fun-
diendo y mezclando con partes iguales de polisorbato 80 y
glicerina a la que se agrega agua caliente (80°C) con inten-
sa agitación. Se añade cloruro sódico en una solución con-
10 centrada hasta una concentración final de 0,14M y se agre-
ga fosfato sódico, pH 7, hasta una concentración final de
0,01M para formar, por ejemplo, la siguiente composición
representativa:

	<u>mg/ml</u>
15 Droga	50,0
Polisorbato 80	50,0
Glicerina	50,0
Fosfato sódico monobásico hidratado	1,4
Cloruro sódico	7,9
20 Agua	<u>842,0</u>
	1001,3

En ciertos casos, por ejemplo cuando se produce aglo-
meración de las partículas de droga, se emplea sonifica-
ción para formar un sistema homogéneo.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero

1 no deben considerarse limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-aminopropil)-
glicerol

5 A. 1,3-di-O-(n-Hexadecil)-2-O-(2-cianoetil)glicerol

Se calienta a 50°C una mezcla de 80 g (148 milimoles) de 1,3-di-O-(n-hexadecil)glicerol, 1,49 kg (28,1 moles) de acrilonitrilo y 1,2 litros de hidróxido sódico acuoso 2N. Se añaden lentamente 19,2 g de una solución acuosa al 40 % en peso de hidróxido de tetrametilamonio (29,15 milimoles), haciendo que la temperatura de la mezcla de reacción exotérmica aumente hasta unos 80-90°C. Después la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos sin calefacción externa, seguida de enfriamiento a 20°C y adición de 1,0 litros de agua. Se aísla un material sólido constituido por una mezcla de 1,3-di-O-(n-hexadecil)glicerol sin reaccionar y cianoetilado y se trata de nuevo con 1,49 kg (28,1 moles) de acrilonitrilo limpio, 1,2 litros de solución acuosa de hidróxido sódico 2N y 19,2 g de una solución acuosa al 40 % en peso de hidróxido de tetrabutilamonio (29,15 milimoles), durante 20 minutos agitando a 50°C, seguido de enfriamiento y adición de 1,0 litros de agua. El 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(2-cianoetil)glicerol resultante se filtra, se lava consecutivamente con agua, metanol y acetonitrilo y se seca para dar 82 g de producto, rendimiento 93 %, p.f.

1 45-46°C.

IR (CHCl₃): 2250 cm⁻¹.

5 RMN (CDCl₃) δ: 3,92 (t, 2, NCCH₂CH₂O-), 3,33-3,67 (m, 9, -OCH(CH₂OCH₂C₁₅H₃₁)₂), 2,62 (t, 2, NCCH₂CH₂O-) y 0,75-1,58 (m, 62, protones alifáticos).

B. Compuesto del título

Una mezcla de 20,5 g (34,5 milimoles) de 1,3-di-O-(m-hexadecil)-2-O-(2-cianoetil)glicerol, 200 ml de tetrahydrofurano, 10 ml de etanol y 3 g de catalizador de níquel Raney se satura de amoníaco gaseoso a 0-5°C y después se hidrogena (50 psi, 3,5 kg/cm²) en un hidrogenador Parr, durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después se filtra la mezcla, se lava el catalizador con 50 ml de tetrahydrofurano y el filtrado total se evapora a vacío hasta formar un aceite. Este procedimiento se repite tres veces más con reactivos y catalizador limpios para dar un total de 77 g de aceite. El aceite se disuelve en 500 ml de éter y la solución se lava con 500 ml de solución acuosa de hidróxido amónico al 2 % en peso, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío para dar un sólido. El sólido se disuelve en 300 ml de metanol y la solución se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso y después se evapora a vacío hasta un sólido. Este sólido se cristaliza de acetato de etilo para dar el producto del título con una ligera impureza (33 g, rendimiento 72 %, p.f. 69-70°C) que después se recrystaliza

1 dos veces de isopropanol/acetonitrilo (1:1, 800 ml) (47,5 g, rendimiento 54 %, p.f. 58-59°C).

5 RMN (CDCl₃) δ : 3,84 (t, 2, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 3,55 (m, 9, -OCH(CH₂OCH₂C₁₅H₃₁)₂), 3,24 (t, 2, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 2,04 (m, 2, H₂NCH₂CH₂CH₂O-) y 0,90-1,32 (m, 62, protones alifáticos).

Análisis elemental:

Calculado : C, 72,04; H, 12,73; N, 2,21 %

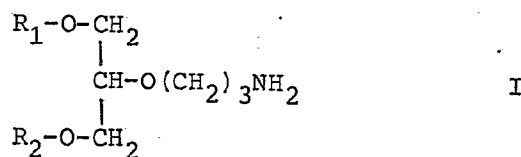
Encontrado: C, 71,80; H, 12,41; N, 2,30 %

10

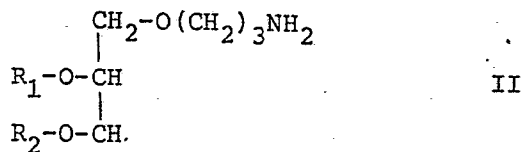
EJEMPLOS 2-7

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos empleando el 1,3- o 1,2-di-O-(n-alquil superior)glicerol apropiado como material de partida:

15



20



25

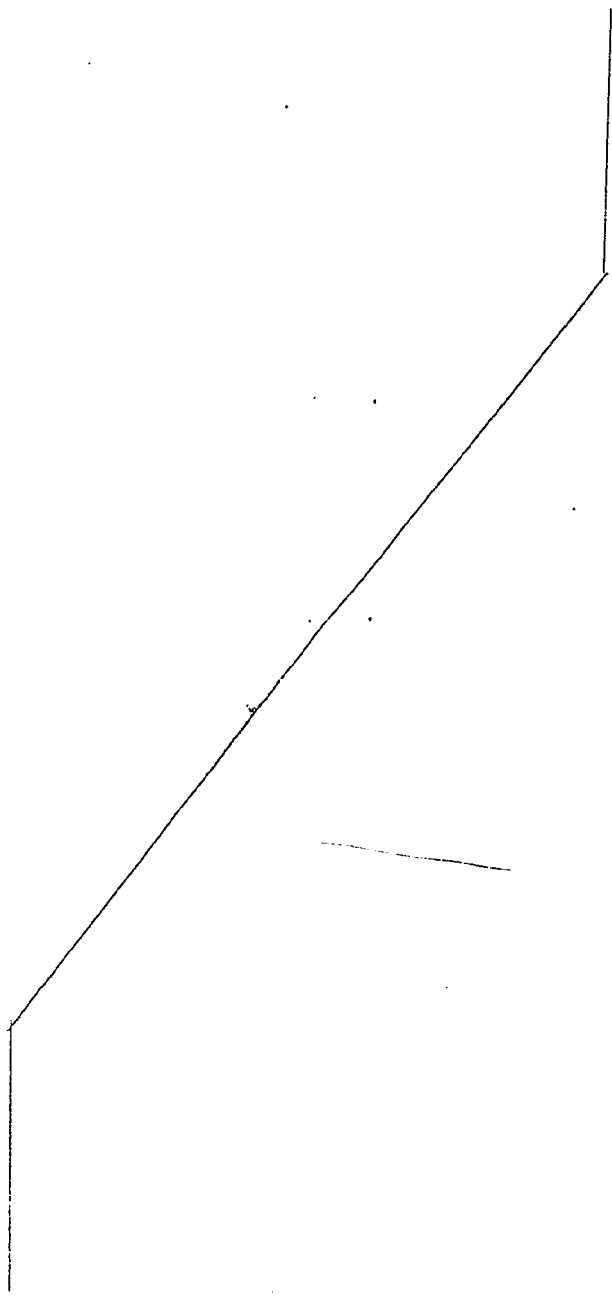
Ej. n.º	Estruc- tura	R ₁	R ₂	Fórmula mo- lecular	P. f. (°C)	Análisis elemental								
						Calculado (%)		Encontrado (%)		C		H		N
2	I	n-dodecilo	n-dodecilo	C ₃₀ H ₆₃ O ₃ N.HCl. 3/2 H ₂ O	76-77	65,60	12,29	2,54	65,45	11,91	2,61			
3	I	n-tetradecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl.H ₂ O	57-58	68,47	12,50	2,35	68,51	11,24	2,29			
4	I	n-octadecilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl	64-65	73,04	12,84	2,03	72,96	12,56	1,99			
5	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl	90-91	70,60	12,55	2,42	70,74	12,85	2,68			
6	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	C ₃₈ H ₇₉ O ₃ N.HCl. 3/4 H ₂ O	76-78	70,54	12,77	2,16	70,42	12,17	2,07			
7	II	n-octadecilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl.H ₂ O	67-69	71,19	12,80	1,98	70,95	12,19	1,91			

10

15

20

25



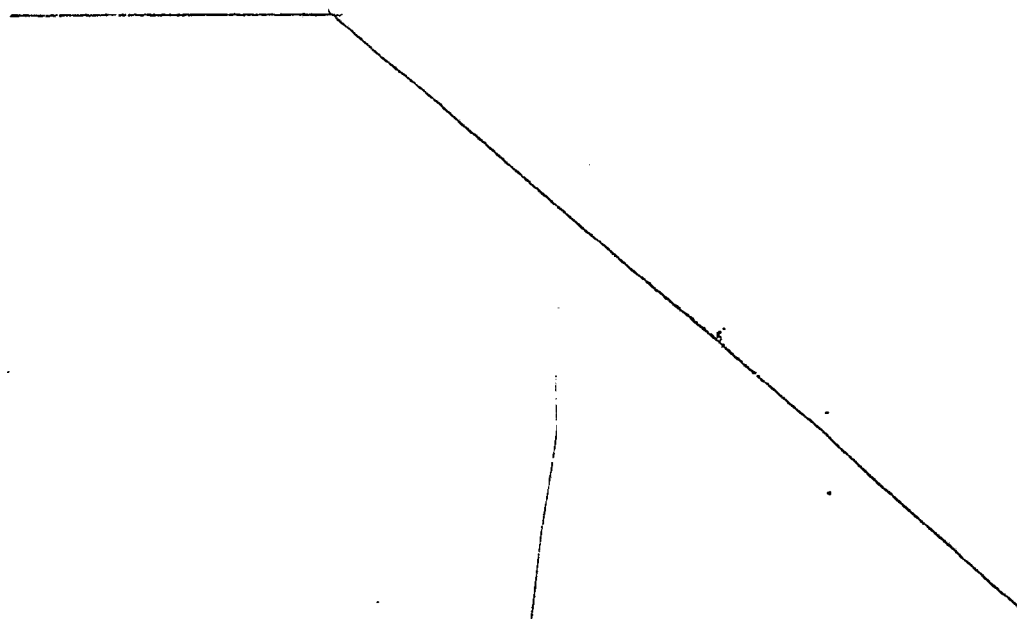
Ej. n°	Estruc tura	R ₁	R ₂	Fórmula mo lecular	P.f. (°C)	
2	I	n-dodecilo	n-dodecilo	C ₃₀ H ₆₃ O ₃ N.HCl. 3/2 H ₂ O	76-77	
3	I	n-tetradecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl.H ₂ O	57-58	
5	4	I	n-octadecilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl	64-65
5	5	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl	90-91
6	6	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	C ₃₈ H ₇₉ O ₃ N.HCl. 3/4 H ₂ O	76-78
7	7	II	n-octadecilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl.H ₂ O	67-69

10

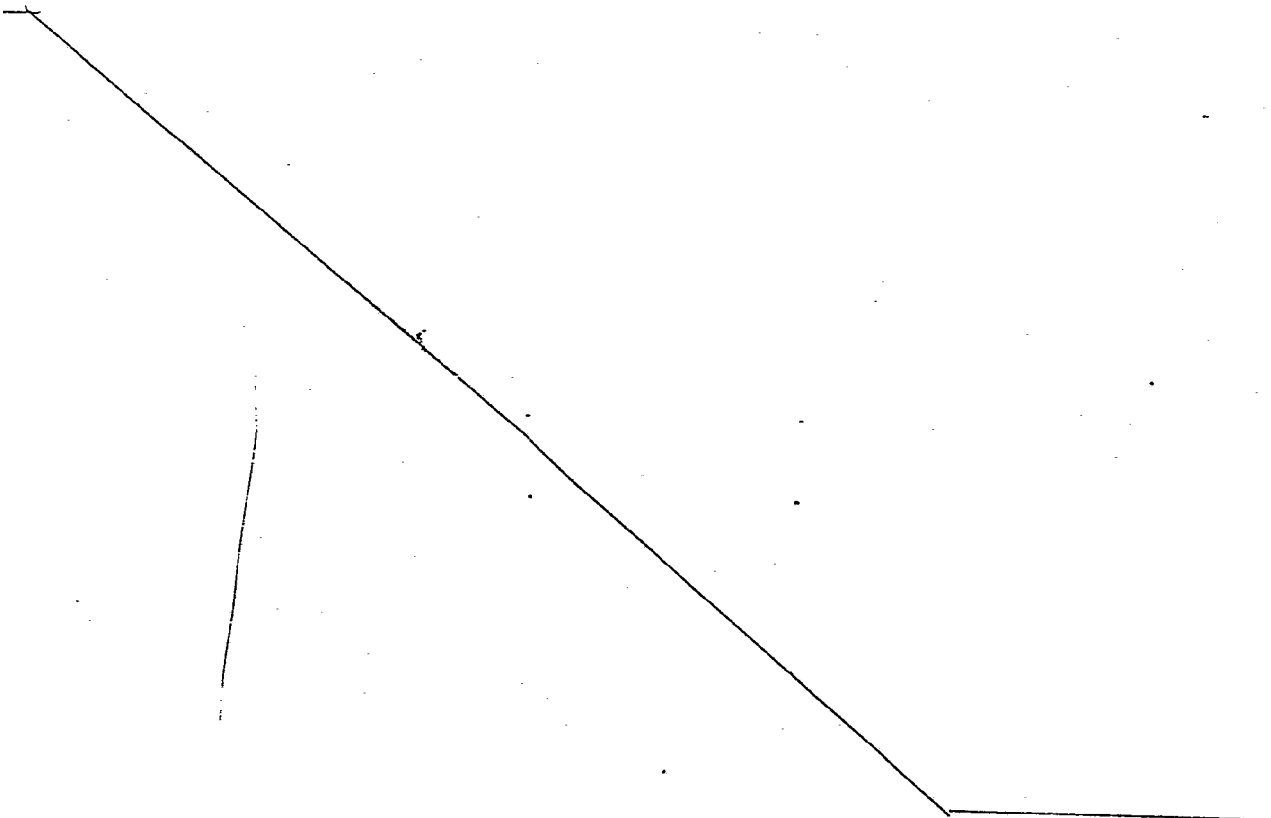
15

20

25



R ₁	R ₂	Fórmula molecular	P.f. (°C)	Análisis elemental					
				Calculado (%)			Encontrado (%)		
				C	H	N	C	H	N
nilo	n-dodecilo	C ₃₀ H ₆₃ O ₃ N.HCl. 3/2 H ₂ O	76-77	65,60	12,29	2,54	65,45	11,91	2,61
adecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl.H ₂ O	57-58	68,47	12,50	2,35	68,51	11,24	2,29
decilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl	64-65	73,04	12,84	2,03	72,96	12,56	1,99
adecilo	n-tetradecilo	C ₃₄ H ₇₁ O ₃ N.HCl	90-91	70,60	12,55	2,42	70,74	12,85	2,68
decilo	n-hexadecilo	C ₃₈ H ₇₉ O ₃ N.HCl. 3/4 H ₂ O	76-78	70,54	12,77	2,16	70,42	12,17	2,07
decilo	n-octadecilo	C ₄₂ H ₈₇ O ₃ N.HCl.H ₂ O	67-69	71,19	12,80	1,98	70,95	12,19	1,91



EJEMPLO 8

1 Hidrocioruro de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-etilamino-
propil)glicerol.

A. 1,3-di-O-(n-Hexadecil)-2-O-(3-acetamidopropil)glicerol

5 Se añaden 1,0 g (1,6 milimoles) de hidrocioruro
de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-aminopropil)glicerol a
una mezcla de 830 mg (6,0 milimoles) de carbonato potási
co y 75 ml de benceno. Después se añaden 150 mg (1,9 mi-
10 limoles) de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se
agita durante una hora a reflujo. Se añaden 150 mg (1,9
moles) más de cloruro de acetilo y la mezcla de reacción
se agita a reflujo durante otra hora. El análisis por -
CCF indica que la reacción es esencialmente completa. Se
enfria la mezcla de reacción, se añaden 75 ml de agua y
15 la mezcla resultante se extrae tres veces con 100 ml de
éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se secan
sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío
para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento:
20 79 %, p.f. 53-54° C).

IR (CHCl₃): 3400 y 1670 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃) δ: 1,97 (s, 3, -NHCOCH₃).

B. Compuesto del título

25 Se disuelven 700 mg. (1,1 milimoles) de 1,3-di-O-
(n-hexadecil)-2-O-(3-acetamidopropil)glicerol en 100 ml de
éter y se tratan con 500 mg (13 milimoles) de hidruro de -

1 litio y aluminio. Después se añaden 100 ml de agua y la
mezcla se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez.
Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato
magnésico, se filtran, se tratan con cloruro de hidróge-
5 no gaseoso y se evaporan a vacío hasta un sólido que se
recristaliza de acetato de etilo caliente (470 mg, rendi-
miento: 66 %, p.f. 61-62° C).

RMN (CDCl₃) δ : 1,47 (t, 3, -NHCH₂CH₃-).

Análisis elemental:

10 Calculado : C, 72,51; H, 12,78; N, 2,11 %

Encontrado : C, 72,47; H, 12,56; N, 2,03 %.

EJEMPLO 9

Hidrocloreuro de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-isopropilami-
nopropil)glicerol

15 Se disuelven 700 mg (1,1 milimoles) de hidrocloreuro de
1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-aminopropil)glicerol en una
solución de 1,05 ml de ácido acético, 350 mg (4,3 milimoles)
de acetato sódico y 1,3 ml de acetona. Se añaden poco a po-
co 1,25 g (33 milimoles) de borohidruro sódico hasta que el
20 análisis por CCF indica que se ha consumido todo el compuesto
3-aminopropílico. Después la mezcla de reacción se trata con
20 ml de hidróxido sódico acuoso 2N y 20 ml de agua y se ex-
trae tres veces con 40 ml de éter cada vez. Los extractos
etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se fil-
25 tran, se tratan con cloruro de hidrógeno gaseoso y después

1 se evaporan a vacío hasta formar un sólido que se recristaliza de acetato de etilo caliente (210 mg, el sólido contiene alrededor de 0,5 moles de H₂O por mol del producto del título, rendimiento: 28 %, p.f. 72-73°C).

5 RMN (CDCl₃) δ: 1,42 (d, 6, -NHCH{CH₃}₂).

Análisis elemental:

Calculado : C, 71,82; H, 12,79; N, 2,04 %

Encontrado: C, 71,92; H, 12,46 ; N, 1,94 %

EJEMPLO 10

10 Hidrocloruro de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(4-aminobutil)-
glicerol

A. 1,3-di-O-(n-Hexadecil)-2-O-(3-hidroxipropil)glicerol

15 A 0-5°C, se añaden 6,5 ml (68,5 milimoles) de complejo de metilsulfuro de borano (BMS) a una solución de 10,82 g (18,6 milimoles) de 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-alil-glicerol (preparado como en el Ejemplo 11A) en 190 ml de hexano y la solución resultante se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después la solución reaccionante se enfría de nuevo a 0-5°C y se añaden gota a gota 17,3 ml
20 de etanol para descomponer el BMS residual. La solución reaccionante se trata después con 13 ml de hidróxido sódico acuoso 3N y 11 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % en peso, se agita durante 16 horas a reflujo, se enfría y se vierte en agua de hielo que contiene bisulfito
25 sódico. La solución en agua de hielo se agita hasta que

1 da un ensayo negativo con el yoduro de almidón para los
peróxidos y después se extrae tres veces con 200 ml cada
vez de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con
200 ml de agua y 200 ml de una solución acuosa saturada
5 de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico, se
filtran y evaporan a vacío. El producto resultante se pu-
rifica por cromatografía en gel de sílice (elución con ben-
ceno/etanol) (5 g, rendimiento: 45 %, p.f. 29°C).

RMN (CDCl₃) δ : 3,80 (t, J = 5 Hz, 2, -OCH₂CH₂CH₂OH)
10 y 3,75 (t, J = 5 Hz, 2, -OCH₂CH₂CH₂OH).

B. 1,3-di-O-(n-Hexadecil)-2-O-[3-(p-tosiloxi)propil]glicerol

Se añaden a 10°C 8,0 g (13,4 milimoles) de 1,3-di-
O-(n-hexadecil)-2-O-(3-hidroxipropil)glicerol a una solu-
ción de 5,25 g (27,5 milimoles) de cloruro de p-toluensulfo-
15 nilo y 10 ml de piridina en 200 ml de cloruro de metileno
y la mezcla se agita durante 60 horas a la temperatura
ambiente. Después se añaden 200 ml de agua, se separan las
fases de cloruro de metileno y acuosa y esta última se ex-
trae dos veces con 150 ml cada vez de cloruro de metileno.
20 Se combinan las tres capas de cloruro de metileno, se la-
van dos veces con 150 ml de agua cada vez, se secan sobre
sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a vacío. El
tosilato resultante se purifica por cromatografía en gel
de sílice (elución con benceno) (3,0 g, rendimiento: 30 %,
25 aceite).

1 IR (CHCl₃): 1130 y 1350 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃) δ : 7,53 (q, 4, protones sobre el anillo
fenílico), 4,15 (t, 2, -SO₃CH₂CH₂CH₂O-), 3,63 (t, 2,
-SO₃CH₂CH₂CH₂O-), 3,42 (m, 9, -OCH(CH₂OCH₂C₁₅H₃₁)₂), 2,45
5 (s, 3, Ar-CH₃), 1,90 (m, 2, -SO₃CH₂CH₂CH₂O-) y 0,90-1,50
(m, 62, protones alifáticos).

C. 1,3-di-O-(n-Hexadecil)-2-O-(3-cianopropil)glicerol

Se disuelven 3,0 g (4,0 milimoles) de 1,3-di-O-(n-he-
xadecil)-2-O-{3-(p-tosiloxi)propil} glicerol en una solución
10 de 0,5 g (10 milimoles) de cianuro sódico en 50 ml de N,N-
dimetilformamida y la solución resultante se agita duran-
te 16 horas a 80°C, se enfría, se diluye con 100 ml de agua
y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de éter. Los ex-
tractos etéreos combinados se lavan consecutivamente tres
15 veces con 75 ml de ácido clorhídrico 1N, tres veces con
75 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,
una vez con 75 ml de agua y otra vez con 75 ml de solu-
ción acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca
sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío
20 para dar una cera sólida que se utiliza en la siguiente
etapa sin purificarla (2,0 g, rendimiento: 83 %).

IR (CHCl₃): 2250 cm⁻¹.

D. Compuesto del título

Se agregan 800 mg (21 milimoles) de hidruro de li-
25 tio y aluminio a una solución de 2,0 g (3,3 milimoles) de

1 1,3-di-O-(n-hexadecil)-2-O-(3-cianopropil)glicerol en
100 ml de éter y la mezcla se agita durante 60 horas a
la temperatura ambiente. Se agrega con precaución agua
suficiente para apagar la reacción y después se añaden
5 100 ml adicionales de agua. La mezcla resultante se agita
durante una hora más a la temperatura ambiente y después
se extrae tres veces con 100 ml cada vez de éter. Los ex-
tractos etéreos combinados se lavan tres veces con 75 ml
cada vez de una solución acuosa saturada de cloruro sódico,
10 se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se eva-
poran a vacío hasta formar un aceite que se purifica por
cromatografía en gel de sílice (elución con benceno/eta-
nol) y después se disuelve en etanol. La solución se tra-
ta con cloruro de hidrógeno gaseoso y después se evapora
15 a vacío para dar un sólido que se recristaliza de acetato
de etilo (444 mg, rendimiento: 21 %, p.g. 61,5-63,5°C).
RMN (CDCl₃) δ : 3,67 (t, 2, -OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 3,55
(m, 9, -OCH₂{CH₂OCH₂C₁₅H₃₁}₂), 3,10 (t, 2, -OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂),
1,50-2,00 (m, 4, -OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂) y 0,80-1,50 (m, 62,
20 protones alifáticos).

Análisis elemental:

Calculado : C, 72,23; H, 12,74; N, 2,16 %

Encontrado: C, 72,53; H, 12,42; N, 2,10 %

EJEMPLO 11

25 Hidrocloruro de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(3-aminometil-

1 añaden con precaución 50 ml de agua y la mezcla se extrae
tres veces con 50 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos
combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y
5 evaporan a vacío para dar un aceite que se purifica por
cromatografía en gel de sílice (elución con benceno/etanol)
y después se disuelve en acetato de etilo. La solución se
trata con cloruro de hidrógeno gaseoso y después se evapora
a vacío para dar un sólido que se recristaliza de acetato
de etilo (220 mg, rendimiento: 21 %, p.f. 88-90°C).

10

Análisis elemental:

Calculado : C, 74,14; H, 11,87; N, 2,01 %

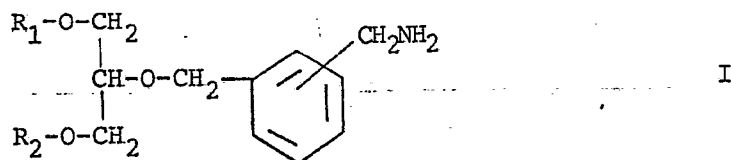
Encontrado: C, 74,35; H, 11,54; N, 2,15 %.

EJEMPLOS 12-23

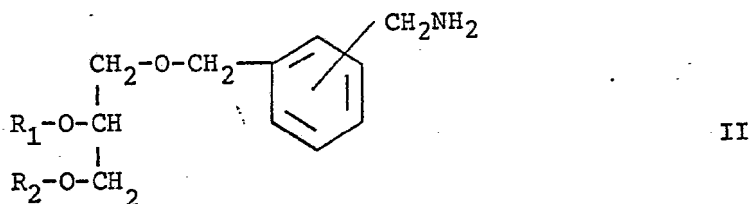
15

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 11,
se preparan los siguientes compuestos utilizando como ma-
teriales de partida los 1,3- o 1,2-di-O-(n-alkil o alque-
nil superior)gliceroles apropiados y bromuro de cianobencilo:

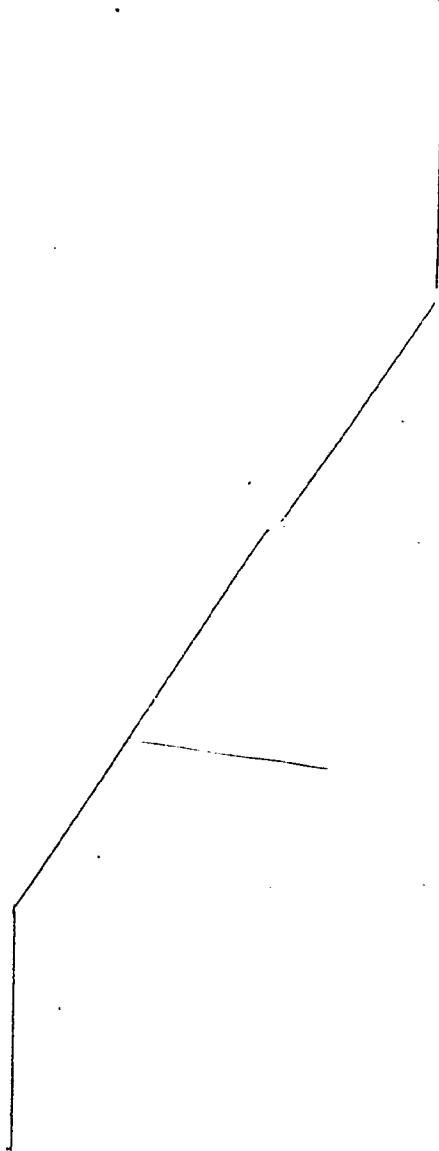
20



25



Ej. n°	Estruc-tura	R ₁	R ₂	Sustitución sobre el anillo fenílico	Formula molecular	P. f. (°C)
1						
12	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	orto	C ₃₄ H ₈₁ O ₃ N.HCl	71-73
13	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	meta	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	77-79
14	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	para	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl.H ₂ O	77-78
15	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	orto	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl.1/4H ₂ O	71-72
16	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	orto	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	79-80
17	II	n-tetracacilo	n-tetradecilo	meta	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl	87-88
18	II	n-octadecilo	n-octadecilo	meta	C ₄₇ H ₈₉ O ₃ N.HCl	73-75
19	II	n-octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	meta	C ₄₇ H ₈₅ O ₃ N.HCl.1/2 H ₂ O	aceite
10						
20	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	para	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl	132-135
21	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	para	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	117-119
22	II	n-octadecilo	n-octadecilo	para	C ₄₇ H ₈₉ O ₃ N.HCl	67-69
23	II	n-octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	para	C ₄₇ H ₈₅ O ₃ N.HCl.3/4 H ₂ O	aceite
15						
20						
25						

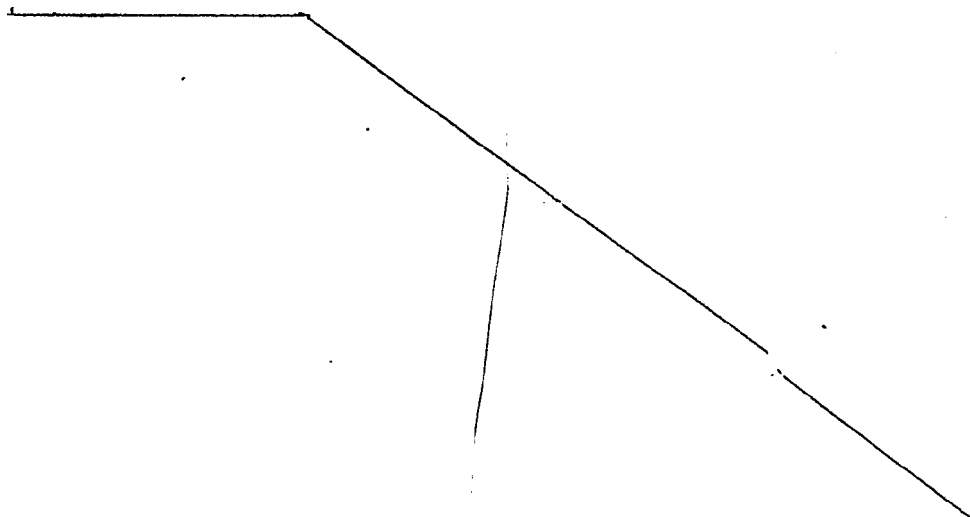


	Ej. n°	Estructura	R ₁	R ₂	Sustitución sobre el anillo fenílico
1	12	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	orto
	13	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	meta
	14	I	n-hexadecilo	n-hexadecilo	para
5	15	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	orto
	16	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	orto
	17	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	meta
	18	II	n-octadecilo	n-octadecilo	meta
	19	II	n-octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	meta
10	20	II	n-tetradecilo	n-tetradecilo	para
	21	II	n-hexadecilo	n-hexadecilo	para
	22	II	n-octadecilo	n-octadecilo	para
	23	II	n-octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	para

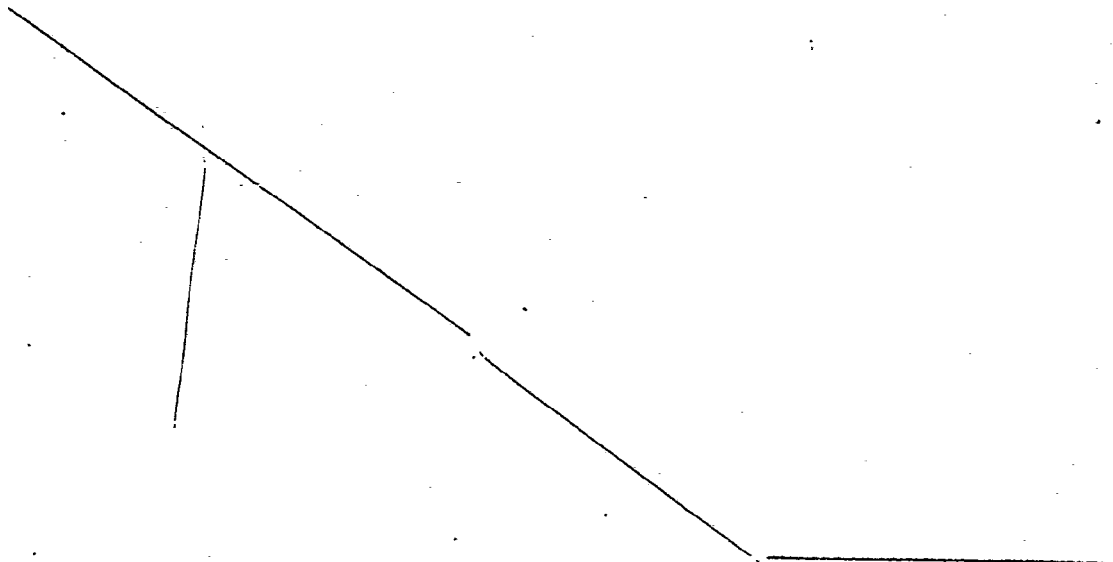
15

20

25



R ₁	R ₂	Sustitución sobre el anillo fenílico	Formula molecular	P. f. (°C)
hexadecilo	n-hexadecilo	orto	C ₃₄ H ₈₁ O ₃ N.HCl	71-73
hexadecilo	n-hexadecilo	meta	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	77-79
hexadecilo	n-hexadecilo	para	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl.H ₂ O	77-78
tetradecilo	n-tetradecilo	orto	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl.1/4H ₂ O	71-72
hexadecilo	n-hexadecilo	orto	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	79-80
tetracecilo	n-tetradecilo	meta	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl	87-88
octadecilo	n-octadecilo	meta	C ₄₇ H ₈₉ O ₃ N.HCl	73-75
octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	meta	C ₄₇ H ₈₅ O ₃ N.HCl. 1/2 H ₂ O	aceite
tetradecilo	n-tetradecilo	para	C ₃₉ H ₇₃ O ₃ N.HCl	132-135
hexadecilo	n-hexadecilo	para	C ₄₃ H ₈₁ O ₃ N.HCl	117-119
octadecilo	n-octadecilo	para	C ₄₇ H ₈₉ O ₃ N.HCl	67-69
octadec-9-enilo	n-octadec-9-enilo	para	C ₄₇ H ₈₅ O ₃ N.HCl. 3/4 H ₂ O	aceite



Ej. n°	Análisis elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C	H	N	C	H	N
12	74,14	11,87	2,01	73,89	11,43	1,99
13	73,20	11,85	1,98	73,17	11,53	2,28
5 14	72,28	11,83	1,96	72,52	11,46	1,90
15	72,63	11,48	2,17	72,62	11,81	2,43
16	74,14	11,87	2,01	73,94	11,25	2,02
17	73,14	11,65	2,19	72,86	11,44	2,11
18	74,99	12,06	1,86	74,97	11,73	1,83
10 19	74,50	11,57	1,85	74,40	11,08	2,08
20	73,14	11,65	2,19	72,84	11,30	2,26
21	74,14	11,87	2,01	74,33	11,55	2,15
22	74,99	12,06	1,86	74,50	11,30	1,91
23	74,06	11,54	1,83	74,00	10,99	1,93

EJEMPLO 24

Hidrocloruro de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(4-aminometil-
fenil)glicerol

A. 1,2-di-O-(n-Hexadecil)-3-O-(p-tosil)glicerol

20 De forma similar a la descrita en el Ejemplo 10B, se prepara el compuesto del título por reacción de 1,2-di-O-(n-hexadecil)glicerol con cloruro de p-toluensulfonilo. La purificación se realiza por recristalización de acetato de etilo (p.f. 53-55°C).

25 IR (CHCl₃): 1360 y 1180 cm⁻¹.

1 B. 1,2-di-O-(n-Hexadecil)-3-O-(4-cianofenil)glicerol

5 Se agita durante 6 horas a reflujo una mezcla de 1,4 g (2,0 milimoles) de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(p-tosil)glicerol, 0,5 g (3,5 milimoles) de 4-cianofenolato sódico y 100 ml de xileno. Como la reacción no era todavía completa, se separó el xileno por destilación y se sustituyó por 100 ml de N,N-dimetilformamida y la solución resultante se agitó durante otras 16 horas a 150°C. Después se enfría la solución reaccionante, se diluye con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan consecutivamente con 100 ml de ácido clorhídrico 3N, 100 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % en peso y 100 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío hasta un aceite que se purifica por cromatografía en gel de sílice (elución con benceno) (0,65 g, rendimiento: 15 50 %, p.f. 53-55°C).

IR (CHCl₃): 2210 cm⁻¹.

20 C. Compuesto del título

Se añaden 0,60 g (0,93 milimoles) de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(4-cianofenil)glicerol a una suspensión de 0,3 g (7,9 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de éter y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se añaden con 25 precaución 25 ml de agua, se separan las fases etérea y

1 acuosa y esta última se extrae tres veces con 25 ml cada vez de éter y una vez con 25 ml de acetato de etilo. Los cinco extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío hasta formar un
5 aceite que se disuelve en éter. La solución se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso, produciendo la precipitación de un sólido (0,41 g, rendimiento: 64 %, p.f. 110-112°C).

RMN (CDCl₃) δ: 4,02 (s, 2 -CH₂NH₂).

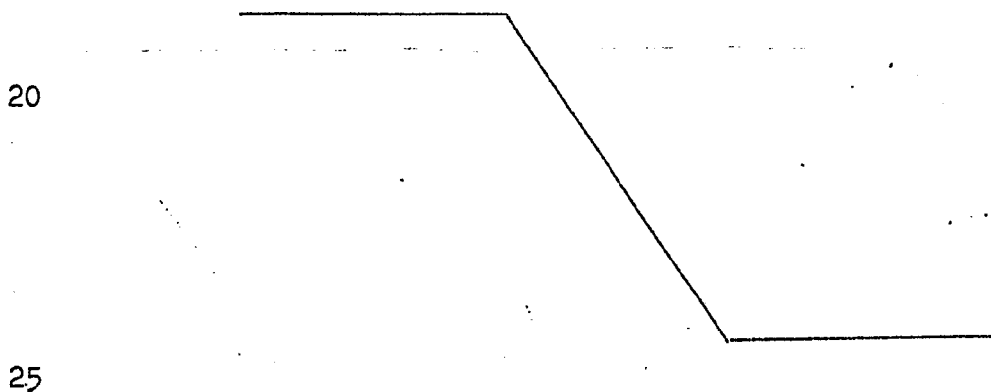
Análisis elemental:

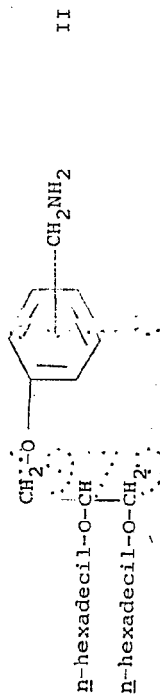
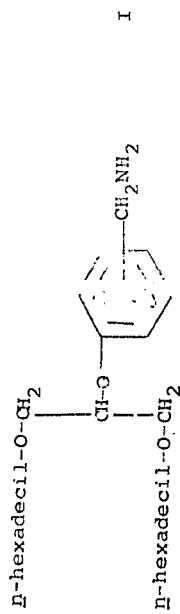
10 Calculado : C, 73,91; H, 11,81; N, 2,05%

Encontrado: C, 73,62; H, 11,71; N, 2,14 %

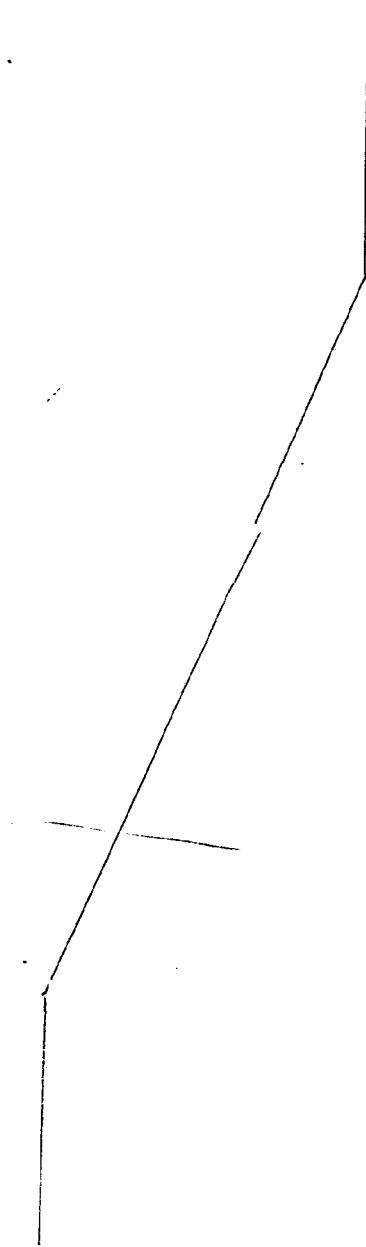
EJEMPLOS 25-27

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 24
B-C, se preparan los siguientes compuestos a partir del
15 tosilato apropiado (preparado como en el Ejemplo 26A) y cianofenolato sódico:





Ej. n°	Estruc tura	Fórmula molecular	P. f. (°C)	Análisis elemental					
				Calculado (%)			Encontrado (%)		
				C	H	N	C	H	N
25	I	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	78-80	73,91	11,81	2,05	74,11	11,64	2,44
26	I	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	120-122	73,91	11,81	2,05	73,94	11,37	2,04
27	II	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	84-86	73,91	11,81	2,05	74,00	11,34	2,04



1

5

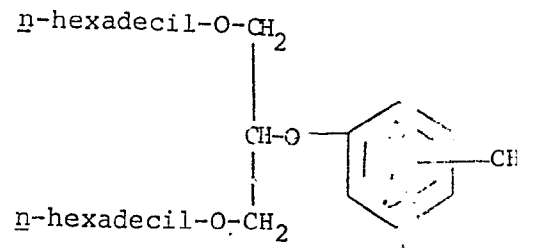
10

15

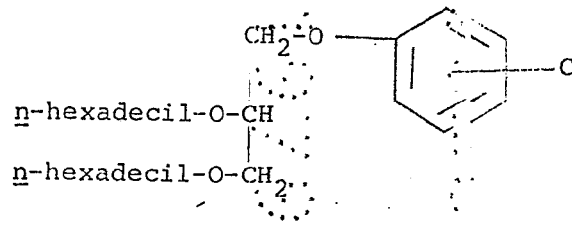
20

25

1



5



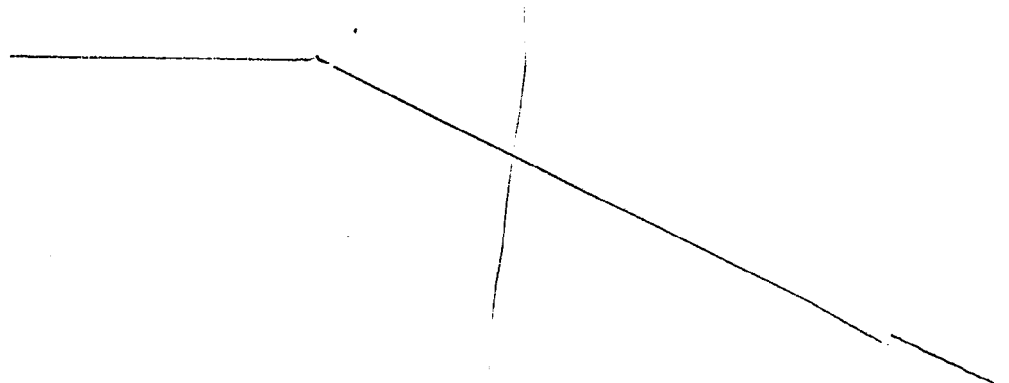
10

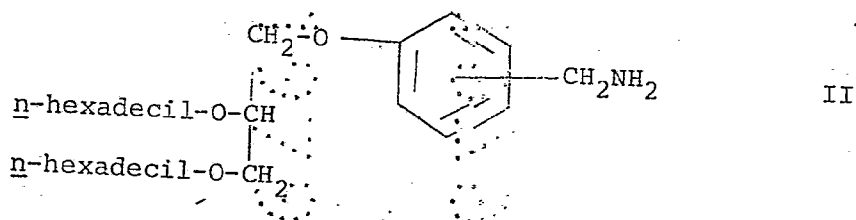
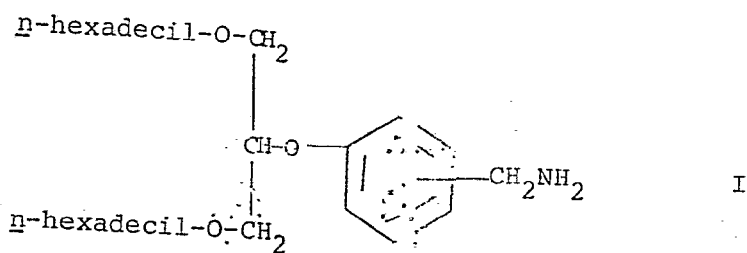
Ej. n°	Estruc tura		Fórmula molecular	P. f. (°C)	Calc C
25	I	meta	$C_{42}H_{79}O_3.N.HCl$	78-80	73,91
26	I	para	$C_{42}H_{79}O_3.N.HCl$	120-122	73,91
27	II	meta	$C_{42}H_{79}O_3.N.HCl$	84-86	73,91

15

20

25





	Fórmula molecular	P.f. (°C)	Análisis elemental					
			Calculado (%)			Encontrado (%)		
			C	H	N	C	H	N
meta	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N.HCl}$	78-80	73,91	11,81	2,05	74,11	11,64	2,44
para	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N.HCl}$	120-122	73,91	11,81	2,05	73,94	11,37	2,04
meta	$\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_3\text{N.HCl}$	84-86	73,91	11,81	2,05	74,00	11,34	2,04

1

EJEMPLO 28

Hidrocloruro de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-[4-(3-amino-
propil)fenil]glicerol

5

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 24, el compuesto del título se prepara empleando 4-(2-cianoetil)fenolato sódico en lugar de 4-fenolato sódico (p.f. 153-155°C).

Análisis elemental:

Calculado : C, 74,37; H, 11,91; N, 1,97 %

10

Encontrado: C, 74,13; H, 11,44; N, 2,08 %

EJEMPLO 29

Hidrocloruro de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(2-aminopro-
pil)glicerol

15

A. 1,2-di-O-(n-Hexadecil)-3-O-[2-(p-tósiloxi)propil]glicerol

20

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 10A y B, se hace reaccionar 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-alil-glicerol con BMS y los compuestos 2-hidroxipropílico y 3-hidroxipropílico resultantes se convierten en sus correspondientes tosilatos. No se intenta la separación en esta etapa; la mezcla de tosilatos se utiliza directamente en la etapa siguiente.

25

B. 1,2-di-O-(n-Hexadecil)-3-O-(2-azidopropil)glicerol

Se disuelven 3,0 g (4,0 milimoles) de la mezcla resultante de tosilatos y 50 ml de N,N-dimetilacetamida y se trata con una solución de 0,326 g (5,0 milimoles) de azida sódica en 5 ml de agua, durante 16 horas a 90°C.

1 Después la solución reaccionante se enfría, se diluye con
200 ml de agua y se extrae dos veces con 150 ml de éter
cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan con
agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y eva-
5 poran a vacío hasta dar un aceite (2 g, rendimiento: 81 %, IR (CHCl₃): 2100 cm⁻¹), una mezcla de compuestos 2-azido-
propílico y 3-azidopropílico, que se utiliza sin purificar-
la en la siguiente etapa.

C. Compuesto del título

10 Se disuelven 2 g (3,2 milimoles) de la mezcla
de azidas resultante en 100 ml de éter, se trata con 0,4 g
(10,5 milimoles) de hidruro de litio y aluminio y se con-
tinúa agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente.
El exceso de hidruro se destruye mediante la adición cuida-
15 dosa de 10 ml de etanol y 150 ml de agua y después la mez-
cla se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez. Los
extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magné-
sico, se filtran y se concentran a vacío hasta un aceite
(1,8 g) que se purifica por cromatografía en gel de sílice
20 (elución con benceno/etanol) y después se convierte en el
hidrocloruro por disolución y tratamiento con cloruro de
hidrógeno gaseoso. La sal se recristaliza de acetato de
etilo (0,21 g, el sólido contienen alrededor de 0,5 moles
de H₂O por mol del producto citado, rendimiento: 10 %, p.f. 56-58°C).

1

Análisis elemental:

Calculado : C, 71,03; H, 12,70; N, 2,18 %

Encontrado: C, 71,11; H, 12,91; N, 2,16 %.

EJEMPLO 30

5

Hidrocloruro de 1,2-di-O-(n-octadecil)-3-O-(2-aminopropil)-
glicerol

10

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 29A, se prepara 1,2-di-O-(n-octadecil)-3-O-(2-hidroxipropil)-glicerol a partir de 1,2-di-O-(n-octadecil)-3-O-alil-glicerol. El compuesto citado se prepara a partir de 1,2-di-O-(n-octadecil)-3-O-(2-hidroxipropil)glicerol, de forma similar a la descrita en el Ejemplo 38B-C (el sólido contiene alrededor de 1 mol de H₂O por mol del producto citado, p.f. 65-67°C).

15

Análisis elemental:

Calculado : C, 71,19; H, 12,80; N, 1,98 %

Encontrado: C, 71,12; H, 12,52; N, 1,92 %

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

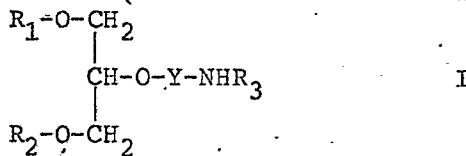
20

- REIVINDICACIONES -

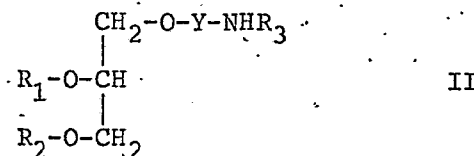
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados aminicos de polioles de un compuesto de fórmula:

25

1



5



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde

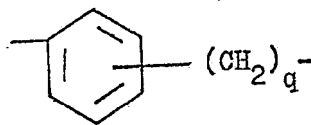
10

R_1 y R_2 están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo normal de 12 a 20 átomos de carbono y alquenilo normal que no contiene un doble enlace en la posición 1, de 12 a 20 átomos de carbono;

15

Y está seleccionado entre el grupo formado por alquileno de 2 a 4 átomos de carbono, cuyas dos valencias se encuentran en átomos de carbono diferentes; orto-, meta- y para-fenilendimetileno y

20



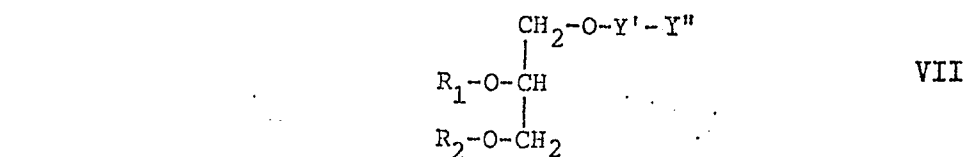
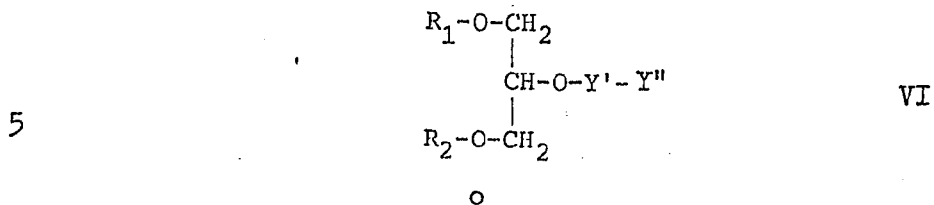
donde q es un número entero de 1 a 3 y el enlace de la izquierda está unido a O y

25

R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 2 a 4 átomos de carbono;

1 cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

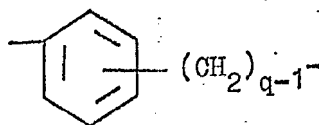
(a) reducir un compuesto de fórmula



donde Y' está seleccionado entre el grupo formado por alquileo de 1 a 3 átomos de carbono;



donde el enlace de la izquierda está unido a O y



20 donde el enlace de la izquierda está unido a O; e Y'' es tá seleccionado entre CN y N₃, para obtener un compuesto de fórmula I o II donde R₃ es hidrógeno;

(b) si se desea, alquilar el compuesto resultante de fórmula I o II donde R₃ es hidrógeno y

25 (c) si se desea, convertir el compuesto de fórmu las I o II resultante de las etapas (a) o (b) en una sal

1 de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alquilo normal de 14 a 5 18 átomos de carbono.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto está seleccionado entre los de fórmula I. 10

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto está seleccionado entre los de fórmula II.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y es alquileo de cadena lineal de 2 a 4 átomos de carbono y R_3 es hidrógeno. 15

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y es orto-, meta- o para-fenilendimetileno y R_3 es hidrógeno.

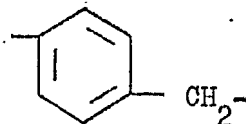
8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, donde Y es meta-fenilendimetileno. 20

9. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo e Y es n-propileno.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde dicho compuesto es de fórmula I. 25

1 11. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
donde R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo.

5 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo; Y es



donde el enlace de la izquierda está unido a O y R_3 es hidrógeno.

10 13. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE-
RIVADOS AMINICOS DE POLIOLES.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y nue-
ve páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de Agosto de 1.978

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernardo Ungria', written over a horizontal line.

25