

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

Concedido el Registro de esta invención  
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 21	NUMERO	47 96 15	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION	16-4-1.979	

PATENTE DE INVENCION

50 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
	E07D 213/16; A61K 31/44	472.659

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE GLICEROL.

71 SOLICITANTE (S)
PFIZER INC.

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-alkil 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.

5

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,

15

20

25

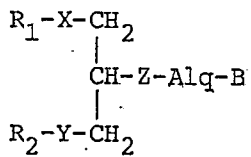
1 {acelerar la convalecencia o deprimir los síntomas" Herrman  
y colaboradores, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 103, 625 (1960)}.  
La lista de agentes antivíricos registrados incluye, para  
5 nombrar algunos, el interferon y los materiales sintéticos  
tales como hidrocloreuro de amantadina, pirimidinas, biguanidinas,  
guanidina, pteridinas y metisazona. Debido a la gama  
bastante estrecha de infecciones víricas que puede ser tratada  
por cada uno de los agentes antivíricos comercialmente  
10 existentes en la actualidad, siempre resultan bien venidos  
los nuevos agentes antivíricos sintéticos como adiciones potencialmente  
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 físico-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, "Interferons", 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 célu-  
las. El interferón producido de esta manera se denomina  
interferón "endógeno".

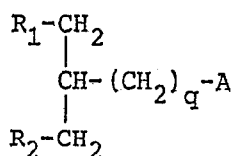
10 En la patente estadounidense nº 2.738.351 se indica que  
los compuestos de fórmula general



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, 11. 57-70 de dicha patente)  
describe intermediarios de la fórmula anterior donde B es  
25 amino y (alquil inferior)amino. Sin embargo, ninguno de los  
compuestos específicamente enumerados en la descripción de

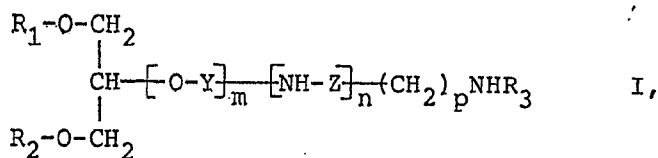
1        dicha patente contiene un grupo alquilo  $R_1$  o  $R_2$  mayor de  
n-pentilo. Además, en ninguno de estos compuestos ambos  
 $R_1$  y  $R_2$  son alquilo y ambos X e Y son oxígeno.

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

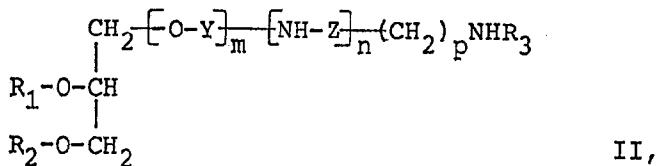


10        donde  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser, entre otros, alquiltio inferior;  
q es 0 a 5 y A puede ser, entre otros, 1-piperidino o di(al-  
quil inferior)amino.

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

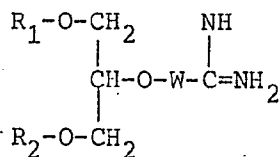


20



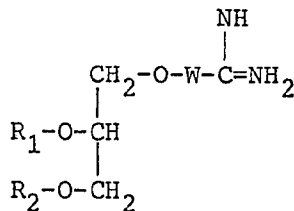
25

1



III,

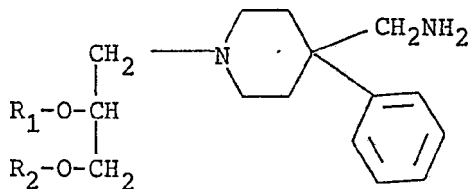
5



IV,

Y

10



V,

15

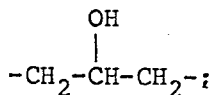
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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;

20

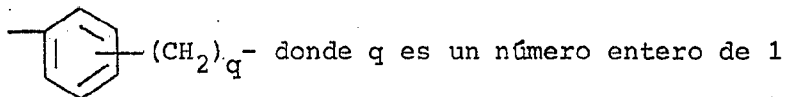
Y está seleccionado entre el grupo formado por alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valencias en átomos de carbono diferentes;

25



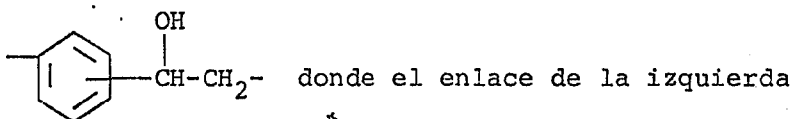
orto-, meta- y para-fenilendimetileno;

1



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

5

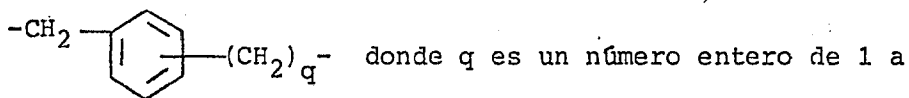


está conectado a O;

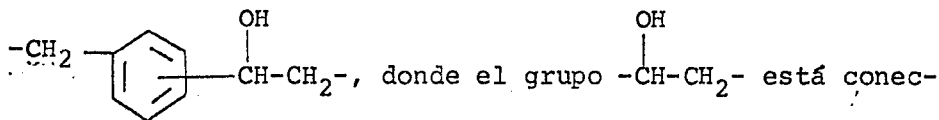
10

Z está seleccionado entre el grupo formado por alquilo 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

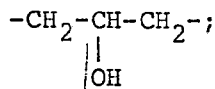
tado a  $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_3$ ;

$\text{R}_3$  está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono y  $\omega$ -hidroxi(alquilo normal) de 2 a 4 átomos de carbono;

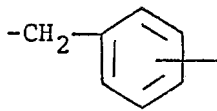
25

m, n y p son cada uno de ellos 0 o 1, siendo la suma de m, n y p 0 o 1;  $\text{R}_3$  es hidrógeno cuando m es 0 y  $\text{R}_3$  es dis-

1       tinto de  $\omega$ -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-hidroxi-3-naftoato), estearato,  
15 3-hidroxi-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.

Otro grupo preferido de los compuestos de fórmulas I a V está constituido por aquéllos donde  $R_1$  y  $R_2$  son ambos  
5 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 (a) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> 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-
- 25

1 etílico que después se hidrogena;

(b) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es H e Y es 2-etileno pueden prepararse por reacción del derivado 2-cianoetílico 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;

5  
10 (c) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es H e Y es 4-butileno pueden ser preparados por adición de un radical alilo al material de partida haciéndolo reaccionar con un haluro de alilo en condiciones fuertemente básicas, hidrogenar el derivado alílico, oxidar el intermediario resultante con peróxido de hidrógeno en una solución acuosa básica para formar el derivado 3-hidroxi-propílico, hacer reaccionar el derivado 3-hidroxi-propílico con un cloruro de sulfonilo RSO<sub>2</sub>Cl (v.g. cloruro de p-toluensulfonilo) en condiciones básicas para formar el correspondiente éster sulfónico (v.g. el tosilato), sustituir el grupo RSO<sub>3</sub>- por un grupo ciano mediante reacción con cianuro sódico y después reducir el derivado 3-cianopropílico resultante;

15  
20 (d) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> 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-hidroxi-propílico y después sometiendo el derivado 2-hidroxi-propílico al resto del

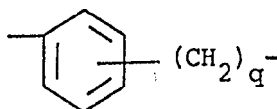
25

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

5 (e) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> 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, R<sub>3</sub> 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;

15 (g) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es H, Y es



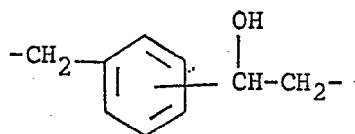
20 y q es un número entero de 1 a 3 pueden prepararse por reacción del material de partida con un cloruro de sulfonilo  $RSO_2Cl$  (v.g. cloruro de p-toluensulfonilo) en condiciones básicas, para formar el correspondiente éster sulfónico (v. g. el tosilato) de di-O-(n-alquil o alquenil superior)glicerol,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

25

1 noalquilfenoxi mediante reacción por ejemplo con cianofeno-  
lato sódico y después hidrogenación del derivado cianofení-  
lico o cianoalquilfenílico resultante del di-O-(m-alkil o  
alquenil superior)-glicerol de partida;

5 (h) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es alkilo normal

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

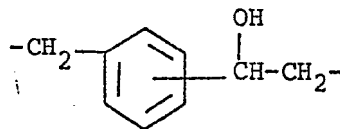


10

pueden prepararse por acilación del correspondiente compues-  
to donde R<sub>3</sub> es H con un haluro de acilo en condiciones bási-  
cas y después reducción del derivado N-acílico resultante;

15 (i) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es isopropilo e Y

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



20

pueden prepararse por reacción del correspondiente compues-  
to donde R<sub>3</sub> es H con acetona, en condiciones ácidas e hidro-  
genación de la imina resultante (v.g. con borohidruro sódico);

25 (j) los compuestos donde m es 1; R<sub>3</sub> es distinto de H e  
Y es 2-etileno pueden prepararse por oxidación del derivado  
alílico del di-O-(m-alkil o alquenil superior)-glicerol de

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

(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 alquencil 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 alquenciloxi superior)propano;

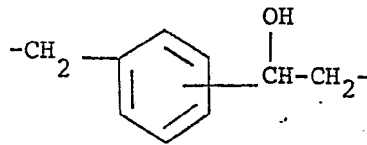
20 (m) los compuestos donde m, n y p son todos 0 pueden  
prepararse como en (l) utilizando azida sódica en lugar de  
cianuro sódico;

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

(p) los compuestos donde m es 1, R<sub>3</sub> es alquilo e Y es

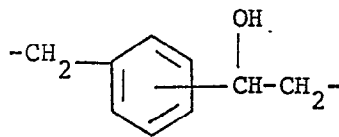


10

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 R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>.

Los compuestos de fórmulas I y II donde m es 1, R<sub>3</sub> es

hidrógeno e Y es distinto de -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- o



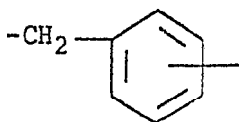
20

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 hidrocloreto 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 alquileo pueden prepararse de forma similar a partir del derivado ciano-(alquílico inferior) apropiado del material de partida. Cuando W es metileno, dicho derivado puede

25 prepararse por reacción del material de partida con cloro-

1 bromo- o yodo-acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula V anterior pueden ser preparados a partir de los 1,2-di-O-(n-alkil o alquencil 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 hidrocloreuro de 4-ciano-4-fenilpiperidina, reduciendo después el compuesto resultante.

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 hidrocloreuros pueden prepararse fácilmente haciendo pasar cloruro de hidrógeno a 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 hidrocloreuros o dihidrocloreuros aislados de las bases de fórmulas I-V suelen contener 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 "atrapada" pueden ser formuladas y administradas eficazmente

1 sin deshidratación preliminar.

Los 1,2-di-O-(n-alkil superior)-gliceroles de partida pueden prepararse por el método de Kates, M. y colaboradores, *Biochemistry*, 2, 394 (1963). Los 1,3-di-O-(n-alkil superior)-gliceroles de partida pueden prepararse por el método de Damico, R. y colaboradores, *J.Lipid Res.*, 8, 53 (1967). Los 1,2- y 1,3-di-O-(n-alkenil 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 fluí-  
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-inesínico: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-  
culas pueden ser de tamaño molecular y mantenerse en ver-  
5 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 alrede-  
dor de 5 a 50 mg/kg de peso corporal. Naturalmente, la do-  
20 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  
hasta que se determina el nivel de dosis óptimo para el pa-  
25 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  
acuosos 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.

5           Para aplicación tópica, los agentes antivíricos se  
utilizan convenientemente en un vehículo aceptable que  
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.

15           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  
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  
obtener resultados óptimos en formulaciones, por ejemplo  
5            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-  
les, se utilizan diversos agentes tensoactivos y coloides  
10            protectores. Los agentes tensoactivos adecuados son los  
ésteres parciales de los ácidos grasos comunes, como láuri-  
co, oleico, estearico, anhídridos de hexitol derivados del  
sorbitol y los derivados polioxietilénicos de estos éste-  
res. Estos productos son vendidos bajo los nombres comer-  
15            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 acu-  
sa. Típicamente se administran en solución salina tamponada  
25            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  
los compuestos insolubles en agua. Una formulación repre-  
5 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 Droja	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

Dihidrocloruro de 1-[2,3-di(n-hexadeciloxi)propil]-4-amino-  
metil-4-fenilpiperidina

5 A. 1-[2,3-di(n-Hexadeciloxi)propil]-4-ciano-4-fenilpiperidina

Se agita durante 16 horas a 95-100°C una mezcla de 6,96 g (10 milimoles) de 1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-(p-tosil)glicerol, 2,23 g (10 milimoles) de hidrocloreuro de 4-ciano-4-fenilpiperidina, 2 ml de trietilamina y 40 ml de N,N-dimetilformamida. Después la mezcla de reacción se enfria, se diluye con 200 ml de agua y se extrae tres veces con 150 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados en acetato de etilo se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío hasta un aceite (6 g) que se purifica por cromatografía en columna (elución con benceno/acetato de etilo) (aceite, IR (CHCl<sub>3</sub>): 2220 - cm<sup>-1</sup>).

10

15

B. Compuesto del título

20

Una solución de 2,5 g (3,6 milimoles) de 1-[2,3-di-(n-hexadeciloxi)propil]-4-ciano-4-fenilpiperidina en 100 ml de éter se trata con 0,4 g (10,5 milimoles) de hidruro de litio y aluminio y la mezcla resultante se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata cuidadosamente con 100 ml de agua y se

25

1 extrae tres veces con 100 ml cada vez de éter. Los extrac-  
tos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico,  
se filtran y evaporan a vacío hasta dar un aceite que se  
5 purifica por cromatografía en gel de sílice (elución con  
benceno/etanol) y después se disuelve. La solución se tra-  
ta con cloruro de hidrógeno gaseoso y después se evapora  
a vacío para dar un sólido que se recristaliza de aceta-  
to de etilo (1,1 g, el sólido contiene alrededor de 0,75  
10 moles de H<sub>2</sub>O por mol del producto citado, rendimiento: 40 %  
p.f. 132-134°C).

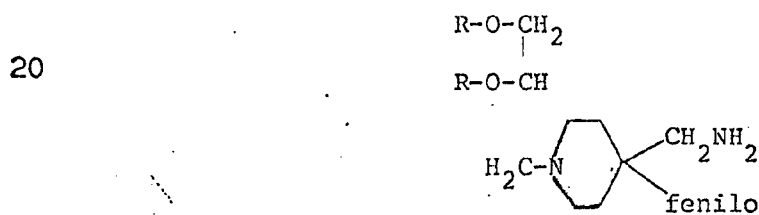
Análisis elemental:

Calculado : C, 70,60; H, 11,53; N, 3,50 %

Encontrado : C, 70,74; H, 11,34; N, 3,40 %

EJEMPLOS 2-4

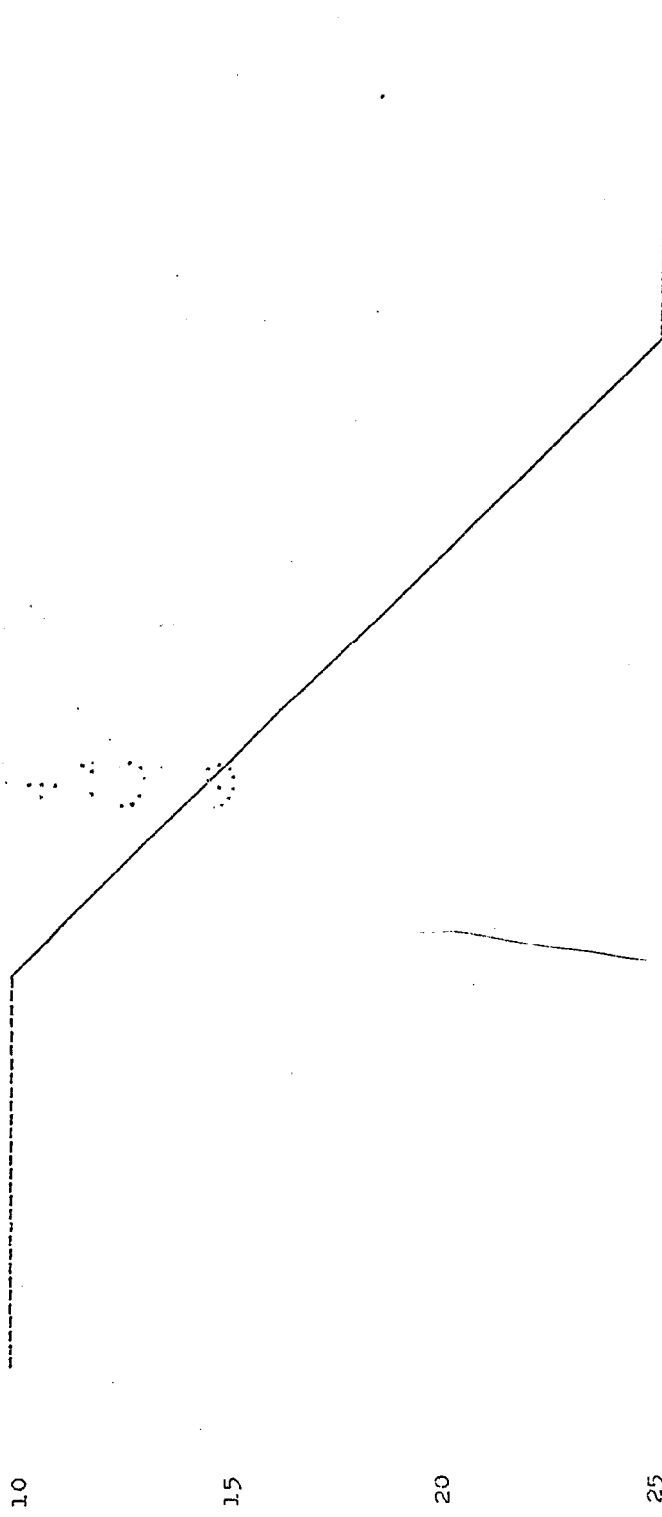
15 De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1,  
se preparan los siguientes compuestos a partir del 1,2-di-  
O-(n-alkil o alquénil)-3-O-(p-tosil)glicerol apropiado -  
(preparado como en el Ejemplo 26 A).



25

Análisis elemental

Ej. nº	R	Formula molecular	p. f. (°C)	Calculado (%)				Encontrado (%)			
				C	H	N	C	H	N		
2	n-tetradecilo	$C_{43}H_{80}O_2N_2 \cdot 2HCl$	140-142	69,46	11,25	3,75	69,45	11,00	3,45		
3	n-octadecilo	$C_{51}H_{96}O_2N_2 \cdot 2HCl$	115-117	71,95	11,60	3,29	71,67	11,19	3,38		
4	n-octadecilo-9-enilo	$C_{51}H_{92}O_2N_2 \cdot 2HCl$	118-120	71,17	11,23	3,25	71,06	10,84	3,09		



1

5

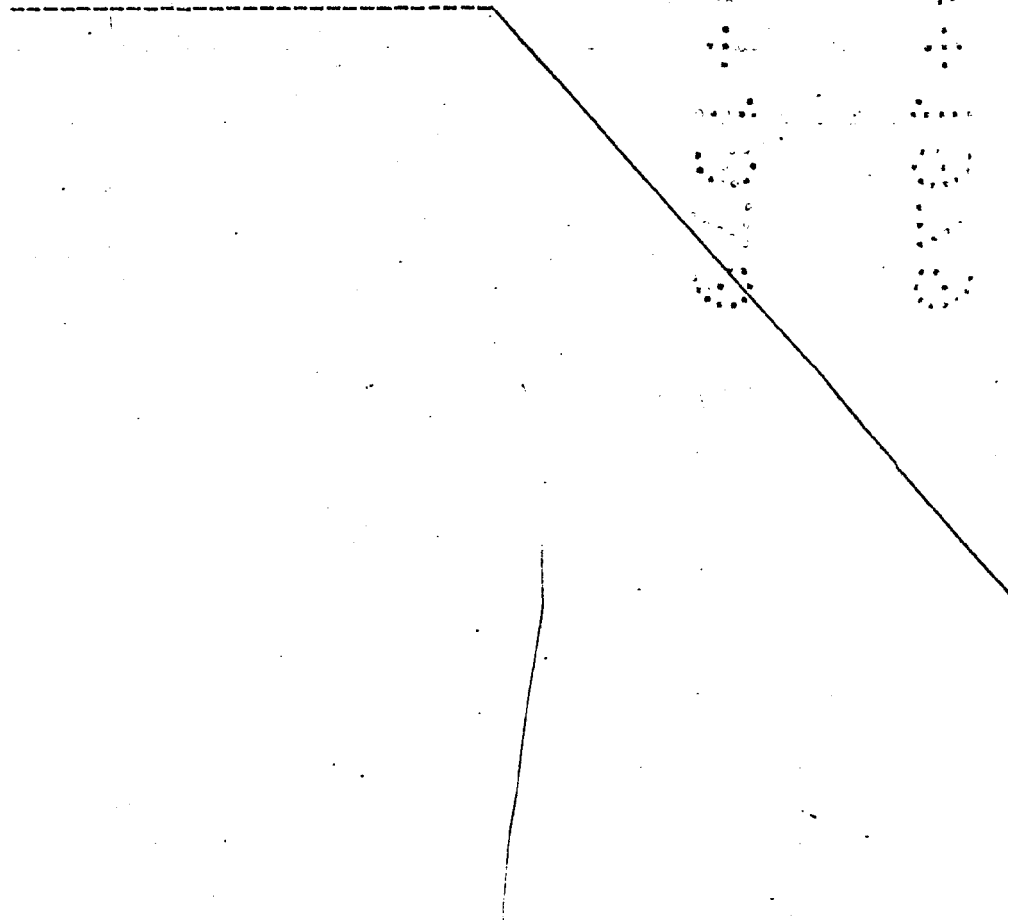
10

15

20

25

Ej. nº	R	Formula mole- cular	p.f. (°C)	Ca
				C
2	n-tetradecilo	$C_{43}H_{80}O_2N_2 \cdot 2HCl$	140-142	69,46
3	n-octadecilo	$C_{51}H_{96}O_2N_2 \cdot 2HCl$	115-117	71,95
4	n-octadecilo-9- enilo	$C_{51}H_{92}O_2N_2 \cdot 2HCl$	118-120	71,17



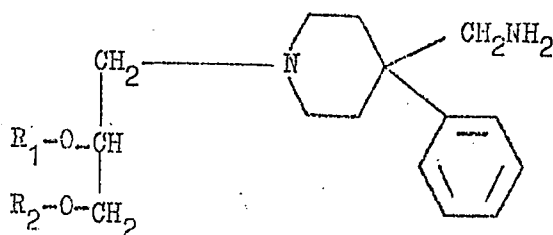
Análisis elemental

p.f. (°C)	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C	H	N	C	H	N
140-142	69,46	11,25	3,75	69,45	11,00	3,45
115-117	71,95	11,60	3,29	71,67	11,19	3,38
118-120	71,17	11,23	3,25	71,06	10,84	3,09

1 En resumen, la patente de invención que se soli  
cita recaerá sobre las siguientes

- REIVINDICACIONES -

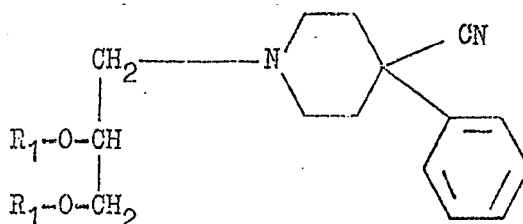
5 1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
vos derivados de glicerol de fórmula



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
bles, donde

15  $R_1$  y  $R_2$  están seleccionados cada uno de ellos en  
tre el grupo formado por alquilo normal de 12 a 20 átomos  
de carbono y alqueno normal que no contiene un doble en-  
lace en la posición 1, de 12 a 20 átomos de carbono;  
cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

(a) reducir un compuesto de fórmula



25 y (b) si se desea, convertir el compuesto resultante de  
fórmula V en una sal de adición de ácido farmacéuticament  
te aceptable del mismo.

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

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

4. Un procedimiento según la Reivindicación  
2, donde  $R_1$  y  $R_2$  son ambos n-octadecilo.

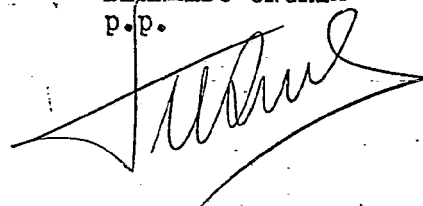
10                   5. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE-  
RIVADOS DE GLICEROL.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de treinta pá-  
ginas mecanografiadas.

15

Madrid, 16 de Abril de 1.979

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



20

25