

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria a junta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	16-4-1.979	

(60) PRIORIDADES: (31) NÚMERO	(62) 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 9/12; A61K 31/13	472.659
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMINI- COS DE POLIOLES.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
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		

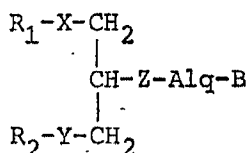
1 {acelerar la convalecencia o deprimir los síntomas" Herrman
y colaboradores, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 103, 625 (1960)}.
La lista de agentes antivíricos registrados incluye, para
nombrar algunos, el interferon y los materiales sintéticos
5 tales como hidrocloreuro de amantadina, pirimidinas, biguanidas,
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
existentes en la actualidad, siempre resultan bien venidos
10 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
no relacionados entre sí, no ejercen ningún efecto tóxico
20 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 célu-
las. El interferón producido de esta manera se denomina
interferón "endógeno".

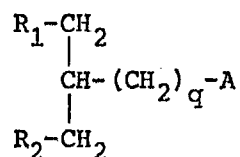
En la patente estadounidense nº 2.738.351 se indica que
10 los compuestos de fórmula general



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 pipercolino, 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
amino y (alquil inferior)amino. Sin embargo, ninguno de los
25 compuestos específicamente enumerados en la descripción de

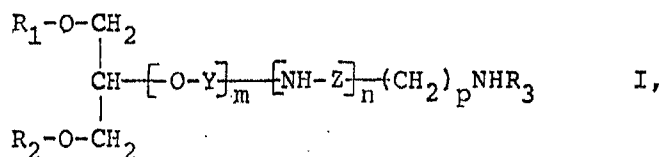
1 dicha patente contiene un grupo alquilo R_1 o R_2 mayor de
n-pentilo. Además, en ninguno de estos compuestos ambos
 R_1 y R_2 son alquilo y ambos X e Y son oxígeno.

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

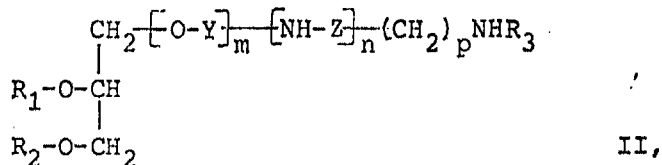


10 donde R_1 y R_2 pueden ser, entre otros, alquiltio inferior;
q es 0 a 5 y A puede ser, entre otros, 1-piperidino o di(al-
quil inferior)amino.

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

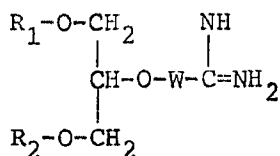


20



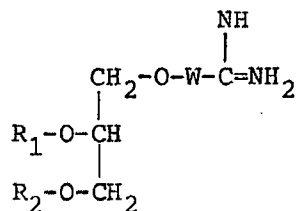
25

1



III,

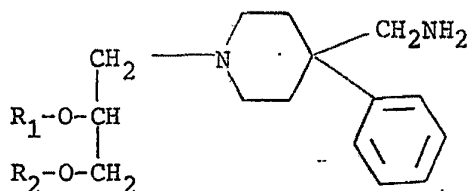
5



IV,

Y

10



V,

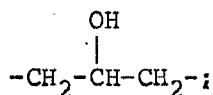
15 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
donde

R_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;

20

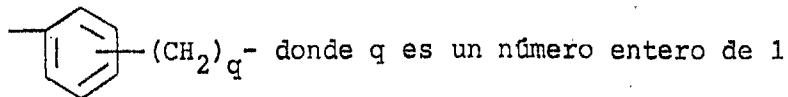
Y está seleccionado entre el grupo formado por alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valencias en átomos de carbono diferentes;

25



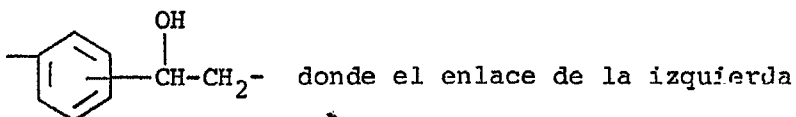
orto-, meta- y para-fenilendimetileno;

1



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

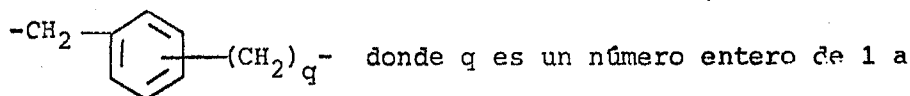
5



está conectado a O;

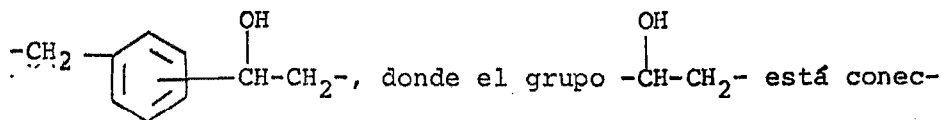
Z está seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, encontrándose las dos valencias en átomos de carbono diferentes; orto-, meta- y para-fenilendimetileno;

10



15

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



20

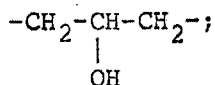
tado a $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_3$;

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;

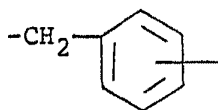
25

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, amsonato (4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato), pa-
15 moato (1,1'-metilen-bis-2-hidróxi-3-naftoato), estearato,
3-hidróxi-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-
20 mulas I a V.

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-
ridiná,
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-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;

(c) los compuestos donde m es 1, R₃ 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 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;

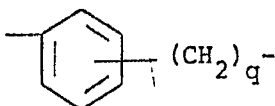
(d) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 2-propileno pueden prepararse siguiendo el procedimiento (c) hasta la etapa de oxidación con peróxido de hidrógeno, aislando el producto secundario de oxidación 2-hidroxi-propílico y después sometiendo el derivado 2-hidroxi-propílico al resto del

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

5 (e) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es 2-hidroxi-3-propileno pueden prepararse oxidando el derivado alifático 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-ázido-2-hidroxipropílico que después se reduce;

10 (f) los compuestos donde m es 1, R₃ es H e Y es fenilén dimetileno 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, R₃ es H, Y es :

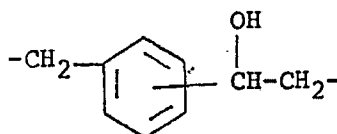


20 y q es un número entero de 1 a 3 pueden prepararse por reacción del material de partida con un cloruro de sulfonilo RSO_2Cl (v.g. cloruro de p-toluensulfonilo) en condiciones básicas, para formar el correspondiente éster sulfónico (v. g. el tosilato) de di-O-(n-alquil o alquenil superior)glicerol, 25 sustitución del grupo RSO_3^- por un grupo cianofenoxi u ω -cia-

1 noalquilfenoxi mediante reacción por ejemplo con cianofenolato sódico y después hidrogenación del derivado cianofenílico o cianoalquilfenílico resultante del di-O-(m-alkil o alquénil 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



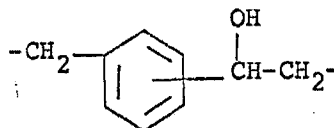
10

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-alkil o alquénil superior)-glicerol de

25

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-alquilidénico o N-hidroxi-
alquilidénico;

(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 derivado 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 {preparado a partir del material de partida de (g)} con cianuro sódico y después hidrogenación del derivado ciano resultante de di(n-alquiloxi o alqueniloxi superior)propano;

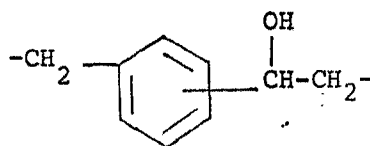
20 (m) los compuestos donde m, n y p son todos 0 pueden prepararse como en (l) utilizando azida sódica en lugar de cianuro sódico;

25 (n) los compuestos donde n es 1 y Z es 3-propileno pueden 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, R₃ es alquilo e Y es



10

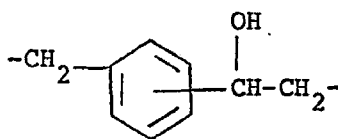
pueden prepararse por reducción de un derivado cianobencílico del di-O-(n-alquil o alquenil superior)-glicerol de partida para formar el derivado formilbencílico, reducción del derivado formilbencílico en presencia de yoduro de trimetilsulfonio para formar el derivado 1,2-epoxietilbencílico y después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

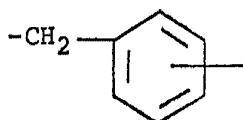


también pueden prepararse por reacción del derivado apropiado de ftalimida con hidrazina.

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 alquenil superior)-gliceroles y 1,3-di-O-(n-alquil o alquenil 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 cianofenilico 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 amoniaco y eliminación de etanol o etanotiol, que se realiza en etanol saturado de amoniaco. 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 alquileno pueden prepararse de forma similar a partir del derivado ciano-(alquilico 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.

Los compuestos de fórmula V anterior pueden ser pre-
parados a partir de los 1,2-di-O-(n-alquil o alquenil supe-
rior)-gliceroles apropiados por métodos familiares a los ex-
5 pertos en este campo. Por ejemplo, el derivado tosílico del
material de partida puede hacerse reaccionar con hidrocloru-
ro de 4-ciano-4-fenilpiperidina, reduciendo después el com-
puesto resultante.

Las sales de adición de ácido de las bases de fórmulas
10 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 pre-
15 pararse 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 hidrocloruros o dihidro-
cloruros 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-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, 63 (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 para eliminar los efectos locales entre la droga y el virus 20 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
fluído 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 alrede-
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
acuoso que no interfieran con la eficacia del preparado
y que no sean tóxicos al volumen o proporción utilizados
(glicerol, etanol, propilenglicol, sorbitol). Además, pueden
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 o 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, esteárico, 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 acuosa.
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 fundien-
do y mezclando con partes iguales de polisorbato 80 y gli-
cerina 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 produ-
ce aglomeración de las partículas de droga, se emplea so-
nificación para formar un sistema homogéneo.

25 El siguiente ejemplo ilustra la invención pero

1 no debe considerarse limitativo de la misma.

EJEMPLO 1

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

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

Se añaden a 60°C 1,78 g de una dispersión al 50 %
en peso de hidruro sódico en aceite mineral (37 milimoles)
a una solución de 10 g (18,5 milimoles) de 1,2-di-O-(n-he-
xadecil)glicerol en 100 ml de N,N-dimetilformamida y la so-
lución resultante se agita durante 20 minutos a 60°C. Des-
pués se añaden gota a gota 4,47 g (37 milimoles) de bromu-
ro de alilo y la mezcla resultante se agita durante 3 horas
a 90°C, se enfría, se diluye con precaución con 200 ml de
agua para apagar la reacción y se extrae tres veces con 200
ml de agua para apagar la reacción y se extrae tres veces
con 150 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos combina-
dos se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico,
se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evapo-
ran a vacío para dar un aceite que se purifica por cromato-
grafía en gel de sílice (elución con benceno) (10 g, ren-
dimiento: 93 %, aceite).

RMN (CDCl₃) δ: 5,66-6,16 (m, 1, -OCH₂CH=CH₂),
5,25 (d de dobletes, 2, -OCH₂CH=CH₂) y 4,03 (d, 2,
-OCH₂CH=CH₂).

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

1 Se añaden 90 mg (0,354 milimoles) de tetróxido
do de osmio a una solución de 4,5 g (7,75 milimoles) de
1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-alil-glicerol en 120 ml de una
mezcla 3:1 de tetrahidrofurano y agua y la solución resul-
5 tante se agita durante 5 minutos a la temperatura ambien-
te. Después se agregan 9 g (42 milimoles) de peryodato -
sódico y la solución reaccionante se agita durante 16 horas
a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después la solu-
ción reaccionante se diluye con 150 ml de agua y se extrae
10 dos veces con 150 ml de éter cada vez. Los extractos eté-
reos combinados se lavan con 150 ml de agua, se secan so-
bre sulfato magnésico y se evaporan a vacío hasta formar
un aceite que se purifica por cromatografía en gel de sí-
lice (elución con benceno/acetato de etilo) (2,6 g, ren-
15 dimiento: 57 %, sólido céreo).

IR (CHCl_3): 1735 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (t, J = 1 Hz, 1, $-\text{OCH}_2\text{CHO}$)
y 4,07 (d, J = 1 Hz, 2, $-\text{OCH}_2\text{CHO}$).

C. Compuesto del título

20 Se añaden 0,1 g (1,6 milimoles) de cianoborohi-
druro sódico a una solución de 1,5 g (2,6 milimoles) de -
1,2-di-O-(n-hexadecil)-3-O-formilmetil-glicerol y 0,89 g
(15 milimoles) de isopropilamina en 50 ml de una mezcla -
1:1 de metanol y tetrahidrofurano y la mezcla se agita -
25 durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después el pH

1 se ajusta a 6 con ácido clorhídrico metanólico 5N, se añaden 0,1 g (1,6 milimoles) más de cianoborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agita después durante otras 60 horas a la temperatura ambiente, se filtra, se trata con
5 10 ml de hidróxido sódico acuoso 3N y 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrae dos veces - con 150 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío para formar un sólido oleoso que se purifica por cromatografía en gel de sílice (elución con benceno/etanol) y se disuelve en metanol. La solución se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso y se evapora a vacío para dar un sólido que se recristaliza de acetato de etilo (400 mg, el sólido contiene alrededor de 0,25 moles de H₂O por mol del producto del título, rendimiento: 23 %, p.f. 71-72°C).

RMN (CDCl₃) δ: 1,42 (d, J = 6 Hz, 6, -NHCH(CH₃)₂).

Análisis elemental:

Calculado : C, 72,02; H, 12,76; N, 2,10 %

20

Encontrado: C, 71,89; H, 12,34; N, 2,09 %.

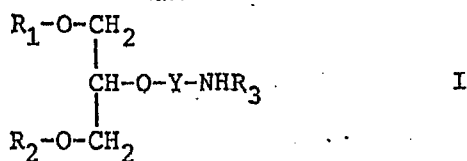
En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes

- REIVINDICACIONES -

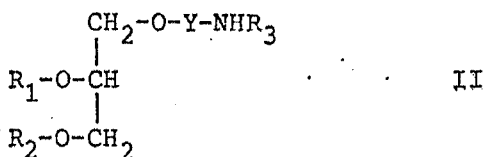
25

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

1



5



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde

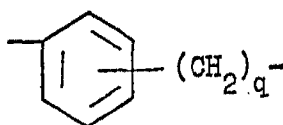
10

R_1 y R_2 están cada uno de ellos seleccionados 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;

15

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

20



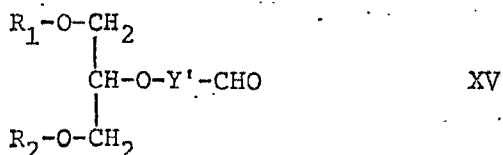
donde q es un número entero de 1 a 3 y el enlace de la izquierda está unido a O y

25

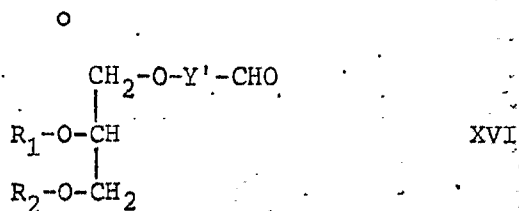
R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 2 a 4 átomos de carbono; cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

1

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

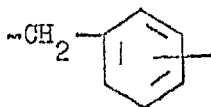


5



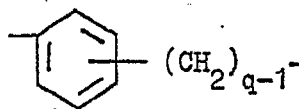
10

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



15

donde el enlace de la izquierda está unido a O y



20

donde el enlace de la izquierda está unido a O, con un compuesto de fórmula NH_2R_3 en condiciones de reducción; y

25

(b) si se desea, convertir el compuesto de fórmulas I o II resultante de la etapa (a) en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

1 de carbono.

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

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Y es alquileno de cadena lineal de 2 a 4 átomos de carbono y R_3 es hidrógeno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde R_1 y R_2 son n-hexadecilo, Y es n-propileno y dicho compuesto es de fórmula I.


10 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMINICOS DE POLIOLES.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y una - páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Abril de 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25