

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

| | | |
|-------|---|---------|
| 19 ES | (11) NUMERO (21) 482.787 | (10) A1 |
| | (22) FECHA DE PRESENTACION 24 Julio 1979 | |

PATENTE DE INVENCION

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

| | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 10251/78 | (32) FECHA 15 Marzo 1978 | (33) PAIS Gran Bretaña |
|--|-----------------------------|---------------------------|

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 311/80 / A61K 31/35 | (69) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 478605 |
|--------------------------|--|--|

| |
|---|
| (54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FLAVANO MONO-, DI- Y TRI-SUSTITUIDOS" |
|---|

| |
|--|
| (71) SOLICITANTE (S) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A575 method (b) - Div.I) |
|--|

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE 183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra |
|--|

| |
|--|
| (72) INVENTOR (ES) John Frederick Batchelor, Denis John Bauer, Harold Francis Hodson, John William Talbot Selway y David Albert Blaker Young |
|--|

| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|-------------------|

| |
|--|
| (74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P. 72.340) |
|--|

1 Esta invención se refiere a agentes antivíricos,
y particularmente a un procedimiento para producir tales
compuestos, y a formulaciones farmacéuticas que tienen acti-
vidad contra los virus nasales.

5 Las infecciones rinovíricas son responsables de
alrededor del 70% de los casos cuando se sufre la enferme-
dad conocida generalmente como catarro, aunque en los cata-
rros también pueden aparecer infecciones por otros virus,
tales como entero- y coronavirus, y reacciones alérgicas.
10 Todo el género humano está expuesto a la infección rinovíri-
ca, que es una causa principal de enfermedades y absentismo
laboral, y por lo tanto de gran importancia económica.

 El catarro común se transmite a través de gotitas
exhaladas cuando una persona infectada tose o estornuda, go-
15 titas que después son inhaladas por otro e inician la infec-
ción del tracto respiratorio. Tras un período de incubación
de desde 48 horas a dos semanas, la persona infectada puede
sufrir dolor de garganta, tos, estornudos, mayor secreción
mucosa y fiebre, debida a la infección bacteriana secunda-
20 ria.

 Después de la infección queda alguna resistencia
al serotipo rinovírico, pero no confiere inmunidad a otros
serotipos. La reinfección continuada por serotipos que pre-
valecen en una comunidad particular mantiene un nivel de re-
25 sistencia a estos virus en la mayoría de los individuos.
Por consiguiente, sólo se sufre un catarro cuando se encuen-
tra un nuevo serotipo, en promedio de 2 a 3 veces al año.

 Como no hay inmunidad cruzada y hay al menos 120
serotipos de rinovirus inmunológicamente distintos conoci-
dos, la vacunación no es un método viable de tratamiento.

1 Como método de reducir la incidencia de los catarros se ha
probado la profilaxis del aire, pero sin resultado. Parece
que el único tratamiento práctico sería un compuesto que sea
5 adecuado para administración a seres humanos, y activo con-
tra, preferiblemente, todos los serotipos comunes, o al me-
nos contra una amplia gama de rinovirus. A pesar del consi-
derable esfuerzo de investigación, tales compuestos no han
llegado hasta ahora, y no hay quimioterapia establecida con-
tra la enfermedad.

10 Se ha encontrado ahora que el flavano y varios de
rivados del mismo son activos contra ciertos virus, inclu-
yendo los que infectan el tracto respiratorio, y por ejemplo
meningo-, arbo-, mixo-, corona-, herpes- y adenovirus. En
particular, estos compuestos tienen actividad contra los ri-
15 novirus, especialmente frente a los serotipos 1B, 2 y 9.
Aparte de algunos compuestos comprendidos en esta clase, que
son conocidos pero que no se ha informado que tengan ningun-
a actividad relevante a este respecto, también se han pre-
parado y ensayado nuevos derivados adicionales. Se observó
20 que estos compuestos pueden inhibir los rinovirus en ensa-
yos in vitro en cultivo, y algunos también muestran alguna
actividad contra otros virus tales como los virus del her-
pes, la influenza y el sarampión. Además, los mismos compues-
tos tienen actividad in vivo contra rinovirus, en particu-
25 lar cuando se administran en dosis apropiadas, en seres hu-
manos y otros mamíferos. Aunque el propio flavano tiene una
actividad bastante buena contra rinovirus, los derivados
sustituídos tienen similar o mejor actividad, dependiendo
de la naturaleza y de la posición del sustituyente.

30 Se ha comprobado también que los compuestos tie-

1 nen muy baja toxicidad, con LD_{50} superior a 500 mg/kg.

La actividad puede detectarse por medio del ensayo de inhibición de placa, y medirse por el ensayo de reducción de placa. Ambos ensayos implican la formación de un cultivo celular en monocapa en una bandeja de petri, seguida de infección con una suspensión de virus, y después cubriendo el cultivo con una capa de agarosa nutritiva en forma de gel. Este gel asegura que no hay dispersión del virus en toda la masa del cultivo, y por lo tanto se forman áreas de destrucción de células localizada o de placas.

En el ensayo de inhibición de placa, un disco de papel de filtro que retiene 0,01 ml cuando se impregna con una disolución de compuesto se coloca encima del gel de agarosa. El compuesto puede difundirse entonces por todo el gel, de modo que su mayor concentración estará alrededor del disco y su menor concentración hacia la periferia de la bandeja de petri. La eficacia del compuesto puede detectarse observando la zona de inhibición de formación de placa.

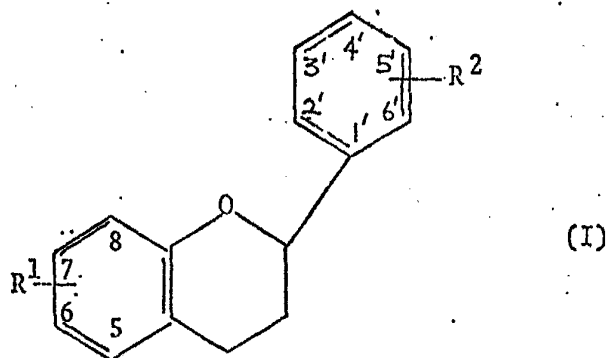
La actividad detectable se mide con el ensayo de reducción de placas. Una gama de concentraciones de compuesto de molaridad conocida se incorpora en la capa de cobertura de agarosa nutritiva. La supresión de placas es proporcional a la concentración de compuesto. Los números de placas se expresan como tantos por ciento de un control, y puede trazarse una curva de respuesta a la dosis. A partir de esta curva puede estimarse la dosis eficaz al 50% (ED50).

Algunos flavanos son ya conocidos en la literatura química, pero no se ha hecho ninguna exposición pública para sugerir su uso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, excepto el 3,3',4,4',5,7-hexahidroxiflavano que pue

1 de usarse para tratar enfermedades venosas, el -3-hidroxi-
flavano que se probó con éxito contra la hepatitis vírica
(Lancet, 2, 1153 (1977)); varios 3,6-dialcohol o dialcoxil
flavanos (pat. de los EE.UU. 3.555.047) que pueden reducir
5 los niveles de colesterol en sangre; 1-epi-3',4',5',5,7-pen-
tahidroxi flavan-3-ol (J. M. Gazave; Fruits, 32, 275-284,
1977) un agente antiescorbútico potencial, y el 3,3',4',5,7
-pentahidroxi flavano (patentes francesas núms. 988.332 y
988.333) que puede tener un efecto similar a las vitaminas.
10 en los capilares sanguíneos.

Según la presente invención, por lo tanto, se pro-
porciona flavano o un derivado del mismo que tiene la fórmu-
la general (I)

15



20

25

o, cuando es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, donde R^1 y R^2 representan sustituyentes seleccio-
nados de la clase indicada más adelante, con el fin de pre-
venir o tratar infecciones víricas. Alternativamente, se
proporciona un compuesto de fórmula (I) en una composición
farmacéutica, en asociación con un vehículo o excipiente
farmacéuticamente aceptable.

30

19079

En la fórmula (I), R^1 puede representar hidrógeno

1 o hasta 4 sustituyentes, y R^2 puede representar hidrógeno o hasta 5 sustituyentes. Se prefiere que R^1 y R^2 representen individualmente hasta 2 sustituyentes, y lo más preferible es que R^1 y R^2 representen individualmente un sustituyente.

5 Preferiblemente, el compuesto tiene sustituyentes R^1 en las posiciones 6 ó 7 y/o R^2 en las posiciones 2', 3', 4', 5' ó 6, prefiriéndose particularmente las posiciones 6 y 4'. Se ha encontrado también que el tamaño del sustituyente puede ser importante. Por ejemplo, en las posiciones 4' y 6, va asociada una mayor actividad con un sustituyente que tiene un valor $[\bar{R}]_D$ inferior a 15, y preferiblemente inferior a 10.

15 El valor $[\bar{R}]_D$ es un volumen molar corregido como se describe en el "Libro de texto de Físico Química" de S. Glasstone, 2ª ed. 1948, MacMillan, Londres, pág. 528. Puede calcularse a partir de la masa molar, M, la densidad ρ y el índice de refracción n, según la ecuación

$$[\bar{R}]_D = \frac{M}{\rho} \times \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$$

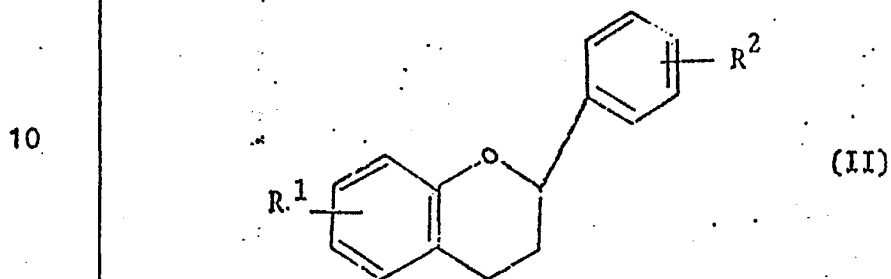
20 Los valores para muchos sustituyentes se han determinado por Vogel y publicado en J. Chem. Soc. durante el año 1948.

25 Ventajosamente, los sustituyentes pueden ser átomos de halógeno o grupos nitro, ciano, trifluorometilo, alcohol inferior, alcóxido inferior, alcoholamino inferior, amino o hidroxilo. Se prefieren los grupos cloro, nitro, ciano e hidroxilo, y el cloro es el sustituyente más preferido.

Las condiciones de selección del número, posición y clase de sustituyentes pueden combinarse convenientemente

1 de modo que se aumente la probabilidad de mejora de la actividad. Sin embargo, las propiedades finales del compuesto en uso dependen también de otras características físicas y biológicas.

5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II),



o, si es apropiado, una sal del mismo farmacéuticamente
15 aceptable, en el que R^1 o R^2 , o ambos, representan uno o más sustituyentes seleccionados de la clase que comprende átomos de halógeno, o grupos nitro, ciano, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxilo inferior, amino, alcoholamino inferior o hidroxilo, siempre que, o bien

20 a) el compuesto esté monosustituido y el sustituyente es distinto de un grupo 4'-, 5- o 7-metoxilo, 6-metilo, 6-amino o 7-hidroxilo,

b) el compuesto esté monosustituido con respecto
25 a R^1 y monosustituido con respecto a R^2 , siendo los dos sustituyentes distintos de un grupo 4'-metoxilo, junto con un grupo 6- o 7-metoxilo o 7-hidroxilo, o un grupo 4'-hidroxilo junto con un grupo 7-metilo o 7-hidroxilo, o

30 c) el compuesto esté disustituido con respecto a

- 1 cualquiera de R¹ o R² y el otro esté sin susti
tuir, siendo los dos sustituyentes distintos
de grupos 5,7-dimetilo o 5,7-dihidroxilo, 5-me
toxil-7-hidroxilo, 6-butil-7-hidroxilo o
5 3',4'-dimetoxilo o dihidroxilo, o
- d) el compuesto esté tri- o tetrasustituído sien-
do los sustituyentes distintos de 5,7-dimetoxi
lo, combinados con o bien 4'-metoxilo, o
10 3',4'-dihidroxilo o 3',4'-dimetoxilo o 4',6-di
hidroxilo o también 4',7-dimetoxilo, junto con
o bien 3'- o 6-metoxilo o también 5-hidroxil-
-4-metoxilo junto con 7-hidroxilo o 7-metoxilo
o además sustituyentes de 5,6,7,8-tetracloro.

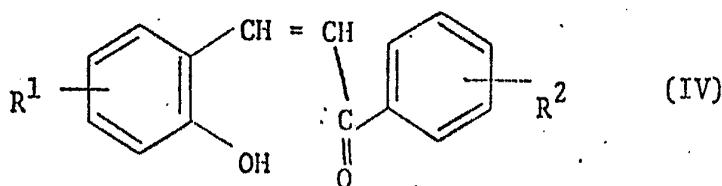
15 Pueden formarse sales de los compuestos (I) o
(II) cuando hay un sustituyente de hidroxilo o amino. Son
sales farmacéuticamente aceptables las de ácidos minerales
tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgá
nicos tales como ácido láctico, maleico y acético, y de ba
ses tales como de sodio o potasio.

20 Los compuestos pertenecientes a la clase anterior
pueden llevar sustituyentes según las preferencias indica
das anteriormente en relación con la fórmula (I). Los nue
vos compuestos que tienen la más alta actividad en los ensa
yos son el 4'-fluoro-flavano, 3',4'-dicloro-6-metil-flava
25 no, 4'-cloro-7-metil-flavano, 6-cloro-4'-metoxil-flavano,
6-metoxil-flavano, 4'-metil-flavano, 6-cloro-4'-metil-flava
no y 4',6-dicloroflavano.

30 Según otro aspecto de la presente invención, se
proporciona un procedimiento para producir compuestos de
fórmula (I) o (II), que comprende la reducción y después ci
19079

1 -clación sucesivas, o ciclación y después reducción, por métodos conocidos per se, de un compuesto de fórmula (IV) con o sin aislamiento de productos intermedios,

5



10 donde R¹ y R² son como se han definido antes con respecto a la fórmula (I) o (II); y opcionalmente convertir después un compuesto de fórmula (I) o (II) así formado en otro compuesto de fórmula (I) o (II) por métodos conocidos per se, y si se requiere formar sales de compuestos de fórmula (I) o

15 (II) por reacción del compuesto que tiene un sustituyente de amino o hidroxilo, en un medio acuoso, con un ácido o base mineral u orgánica apropiados.

En el método de la invención, los compuestos de fórmula (IV) pueden ciclarse por tratamiento con ácido clorhídrico, dando la sal de flavilio, que puede reducirse a un flavano por hidrogenación catalítica (por ejemplo pat. de los EE.UU. 3.555.047).

20

La chalcona puede reducirse a la dihidrochalcona por hidrogenación catalítica. El flavano requerido se obtiene después por tratamiento de la dihidrochalcona con cloruro de zinc en benceno (por ejemplo Van Allan, Reynolds y Regan, J. Org. Chem., 1967, 32, 1897).

25

Alternativamente, la chalcona puede tratarse con un agente reductor de hidruro complejo, tal como borohidruro o cianoborohidruro de sodio, para dar el correspondiente

1 (2-hidroxifenil)etilfenilcarbinol. Este último se cicla des-
pués usando un catalizador ácido tal como ácido acético o
p-toluensulfónico (por ejemplo L. Jurd, Chem. and Ind.,
1967, 2175).

5 Se efectúa una reducción y ciclación combinadas de
chalconas de fórmula (IV) cuando estos compuestos se tratan
con una mezcla de hidruro de litio y aluminio y cloruro de
aluminio (M.M. Bokadia y otros, J. Chem. Soc., 1962, 1658).

10 Se ha encontrado que es particularmente convenien-
te sintetizar flavano y derivados del mismo por reducción y
ciclación según el método de la invención, lo cual se efec-
túa del modo más preferible tratando el compuesto de fórmu-
la (IV) con un borohidruro de sodio en un disolvente de
éter, preferiblemente tetrahidrofurano, seguido de cicla-
15 ción usando un ácido adecuado, preferiblemente ácido acéti-
co.

Los materiales de partida y los compuestos interme-
dios descritos antes y los derivados de acetofenona y de
benzaldehído requeridos para preparar las chalconas (IV) y
20 (VII) están disponibles en el comercio o pueden prepararse
por métodos conocidos per se (véanse por ejemplo las refe-
rencias citadas anteriormente).

En otro aspecto, la presente invención proporci-
ona una composición farmacéutica que comprende un compuesto
de fórmula (I) o (II), un tautómero o una sal farmacéutica-
25 mente aceptable del mismo, juntamente con un excipiente pa-
ra el mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto par-
ticular, la composición farmacéutica comprende un compuesto
de fórmula (I) o (II) en forma de dosis unitaria eficaz.

30
19079

Tal como se usa aquí, la expresión "dosis unita-

1 ria eficaz" significa una cantidad antivírica predetermina-
da suficiente para ser eficaz contra los organismos víricos
2 in vivo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son
3 materiales conocidos y aceptados para la administración del
4 medicamento, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o ga-
5 seosos, que además son inertes y médicamente aceptables y
6 son compatibles con los ingredientes activos.

7 Estas composiciones farmacéuticas pueden adminis-
8 trarse parenteralmente, oralmente, por vía intranasal, o
9 usarse como supositorio, en forma de inhalador, unguento,
10 crema, aerosol, polvo, o vapor, o administrarse en forma de
11 gotas nasales, etc., cuando la preparación se usa para tra-
12 tar infecciones rinovíricas.

13 Para tales infecciones las composiciones se admi-
14 nistran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación,
15 calculados como flavano libre, de alrededor de 0,125 micro-
16 gramos a 1,25 mg por kg, preferiblemente 0,25 microgramos a
17 0,125 mg/kg, y lo más preferiblemente 8 a 30 microg./kg de
18 peso corporal del mamífero, y se usan en una forma de dosi-
19 ficación unitaria, administradas unas veces al día en canti-
20 dad de 10 microg. a 100 mg, y convenientemente de 0,1 a 10
21 mg por dosis unitaria.

22 Para administración oral, los polvos finos o los
23 gránulos pueden contener agentes diluyentes, dispersantes
24 y/o tensioactivos, y pueden presentarse en forma de una be-
25 bida, en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en esta-
26 do seco o en una disolución o suspensión no acuosa, en la
27 que pueden incluirse agentes de suspensión; en tabletas, en
28 la que pueden incluirse aglutinantes o lubricantes; o en
29 una suspensión en agua o en un jarabe. Cuando es deseable o
30

1 necesario, pueden incluirse agentes saporíferos, protecto-
res, de suspensión, espesantes o emulsionantes. Se prefie-
ren las tabletas, las cápsulas y los gránulos, y pueden es-
tar todos ellos recubiertos. Alternativamente, las composi-
5 ciones se administran en forma de disolución del compuesto
de fórmula (I) o (II) en un medio basado en aceite apropia-
do.

Las composiciones pueden administrarse también
por vía intranasal usando inhaladores, aerosoles o pulveri-
10 zaciones, o por inhalación de un vapor que contiene el com-
puesto de fórmula (I) o (II).

Para administración parenteral, o para administra-
ción en forma de aerosoles, pulverizaciones o gotas, los
compuestos pueden presentarse en disolución acuosa en una
15 concentración de desde alrededor de 0,1 a 10%, más preferi-
blemente 0,1 a 1%, y lo más preferiblemente 0,2% en pe-
so/vol. La disolución puede contener antioxidantes, tampona-
dores, etc.

En otro aspecto más de la invención, se proporci-
20 na un método de tratar infecciones víricas en mamíferos co-
mo se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmu-
la (I) o (II) o, cuando es apropiado, una sal del mismo far-
macéuticamente aceptable. La administración se hace preferi-
blemente por vía oral, intranasal o parenteral.

25 La invención se ilustrará ahora haciendo referen-
cia a los ejemplos siguientes, que no están destinados a li-
mitar el campo de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS 1-47

Preparación de compuestos intermedios de chalcona

Se obtuvieron en el comercio los benzaldehidos

1 -sustituídos para uso en los ejemplos que siguen.

La o-hidroxiacetofenona para uso en los ejemplos siguientes se obtuvo en el comercio; sus derivados sustituidos se prepararon por reestructuración de Fries del correspondiente derivado de fenilacetato, o por otros métodos de la literatura.

EJEMPLO 1

Preparación de 2'-hidroxi-5'-metilchalcona

A una disolución de 2-hidroxi-5-metilacetofenona (30,0 g) y benzaldehído (21,2 g) en etanol (250 ml) se añadió una disolución de nódulos de hidróxido de potasio (39,5 g) en agua (100 ml).

La disolución transparente resultante se dejó reposar durante 4 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se volvió roja. Se vertió sobre hielo y ácido clorhídrico concentrado (80 ml) y la chalcona amarilla precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol produciendo 2'-hidroxi-5'-metilchalcona (31 g) en forma de cristales naranja (p. de f. 107-108°C).

EJEMPLOS 2 a 44

Los compuestos de los ejemplos 2 a 44 se prepararon por un método exactamente similar al empleado en el ejemplo 1, usando materiales de partida adecuadamente sustituidos.

| <u>EJEMPLO</u> | <u>COMPUESTO</u> | <u>P. de f. (°C)</u> |
|----------------|----------------------------|----------------------|
| 2 | 2'-hidroxichalcona | 89- 90 |
| 3 | 2-cloro-2'-hidroxichalcona | 98-100 |
| 4 | 3-cloro-2'-hidroxichalcona | 105-106 |
| 5 | 4-cloro-2'-hidroxichalcona | 152-153 |

| | EJEMPLO | COMPUESTO | P. de f. (°C) |
|----|---------|---|---------------------------|
| 1 | 6 | 3,4-dicloro-2'-hidroxichalcona | 155-157 |
| | 7 | 2,4-dicloro-2'-hidroxichalcona | 169-171 |
| | 8 | 2,6-dicloro-2'-hidroxichalcona | 100-104 |
| 5 | 9 | 4-bromo-2'-hidroxichalcona | 144-146 |
| | 10 | 4-fluoro-2'-hidroxichalcona | 110-113 |
| | 11 | 2'-hidroxi-2-metilchalcona | 77-79 |
| | 12 | 2'-hidroxi-3-metilchalcona | Aceite, no se caracterizó |
| 10 | 13 | 2'-hidroxi-4-metilchalcona | 119-120 |
| | 14 | 2,2'-dihidroxichalcona | 160-161 |
| | 15 | 2',4'-dihidroxichalcona | 160-161 |
| | 16 | 2'-hidroxi-2-metoxichalcona | 110-112 |
| | 17 | 2'-hidroxi-3-metoxichalcona | 94-96 |
| | 18 | 2'-hidroxi-4-metoxichalcona | 94-95 |
| 15 | 19 | 2'-hidroxi-4-(N,N-dimetilamino)chalcona | 175-177 |
| | 20 | 2'-hidroxi-4-acetilaminochalcona | 198-202 |
| | 21 | 4'-cloro-2'-hidroxichalcona | 124-126 |
| | 22 | 4,4'-dicloro-2'-hidroxichalcona | 160-162 |
| 20 | 23 | 4'-cloro-2'-hidroxi-4-metoxichalcona | 140-142 |
| | 24 | 4'-cloro-2'-hidroxi-4-metilchalcona | 160-162 |
| | 25 | 5'-cloro-2'-hidroxichalcona | 108-109 |
| | 26 | 4,5'-dicloro-2'-hidroxichalcona | 190-193 |
| 25 | 27 | 5'-cloro-2'-hidroxi-4-metilchalcona | 131-133 |
| | 28 | 5'-cloro-2'-hidroxi-4-metoxichalcona | 107-109 |
| | 29 | 5'-cloro-2'-hidroxi-4-bromochalcona | 192-194 |
| | 30 | 4-cloro-2'-hidroxi-5'-metilchalcona | 150 |
| | 31 | 3,4-dicloro-2'-hidroxi-5'-metilchalcona | no se caracterizó |
| 30 | 32 | 2'-hidroxi-4,5'-dimetilchalcona | 104-109 |

| | <u>EJEMPLO</u> | <u>COMPUESTO</u> | <u>P. de f. (°C)</u> |
|----|----------------|---|----------------------|
| 1 | 33 | 2'-hidroxi-4-metoxi-5'-metilchalcona | 96 |
| | 34 | 5'-fluoro-2'-hidroxichalcona | 85 - 96 |
| 5 | 35 | 5'-bromo-2'-hidroxichalcona | 108-109 |
| | 36 | 5'-bromo-2'-hidroxi-4-metilchalcona | 119-120 |
| | 37 | 5'-bromo-4-cloro-2'-hidroxichalcona | 188-190 |
| | 38 | 3',4-dicloro-2'-hidroxichalcona | 108-109 |
| | 39 | 2'-hidroxichalcona | 86 - 88 |
| 10 | 40 | 2'-hidroxi-4-isopropilchalcona | 93 - 95 |
| | 41 | 5'-cloro-2'-hidroxi-4-isopropilchalcona | 93 - 95 |
| | 42 | 5'-etil-2-hidroxichalcona | (no se obtuvo pura) |
| | 43 | 4-cloro-5'-etil-2'-hidroxichalcona | 89 - 90 |

EJEMPLO 44Preparación de 5-bromo-2-hidroxi-4'-metoxichalcona

Se disolvieron 5-bromosalicilaldehído (20,1 g) y p-metoxiacetofenona (15,0 g) en etanol (80 ml) y se añadió, con enfriamiento, una disolución de hidróxido de potasio (26,5 g) en agua (40 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche, y después se acidificó añadiendo un exceso de ácido clorhídrico. La 5-bromo-2-hidroxi-4'-metoxichalcona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó a partir de etanol, 27,5 g; p. de f. 177-179°.

EJEMPLOS 45 a 47

Los compuestos de los ejemplos 45 a 47 se preparan por un método exactamente análogo al empleado en el ejemplo, usando materiales de partida apropiadamente sustituidos.

| 1 | <u>EJEMPLO</u> | <u>COMPUESTO</u> | <u>P. de f. (°C)</u> |
|---|----------------|--------------------------------|----------------------|
| | 45 | 2-hidroxichalcona | 153-154 |
| | 46 | 2-hidroxi-4'-metoxichalcona | 144-146 |
| | 47 | 2,4'-dimetil-2-hidroxichalcona | 122-123 |

5 EJEMPLO 48. Preparación de flavano

Se agitó 2'-hidroxichalcona (9,0 g) con etanol (100 ml) a temperatura ambiente mientras se añadía borohidruro de sodio (3,05 g) en pequeñas porciones. Al cabo de 2 h. de agitación, la disolución incolora se evaporó hasta se-
 10 quedad y se añadió ácido acético (100 ml). Se añadió ácido toluensulfónico (1,0 g) y la disolución se calentó sobre el baño de vapor durante 30 min. La disolución se diluyó con agua y se extrajo con tolueno. El extracto se lavó con diso-
 15 lución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre alúmina neutra dando flav-3-eno (6,3 g) en forma de un aceite, identificado por su espectro de r.m.n. El multi-
 plete a 5,8 ppm es característico de los flav-3-enos.

El flav-3-eno se hidrogenó catalíticamente en áci-
 20 do acético (60 ml) usando catalizador de paladio sobre carbono al 10% (150 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se absorbieron 750 ml de hidrógeno en 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua, se extra-
 25 jo con tolueno, y el extracto evaporado se cromatografió so- bre alúmina neutra, eluyendo con tolueno. El producto se re-
 cristalizó a partir de etanol produciendo flavano (2,75 g), p. de f. 43-44°C.

EJEMPLO 49. Preparación de 4',6-dicloroflavano

Se disolvió 4,5'-dicloro-2'-hidroxichalcona (7,32 g) en etanol (100 ml) y se añadió borohidruro de sodio (1,89

1 g) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó
durante 1 h. a temperatura ambiente, se evaporó hasta se-
quedad, y se diluyó con agua. El sólido precipitado se se-
paró por filtración, se lavó con agua, y se calentó con
5 ácido acético (100 ml) sobre el baño de vapor durante 2 ho-
ras. El ácido acético se evaporó y el residuo se disolvió
en diclorometano, y la disolución se lavó sucesivamente
con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio y
con agua, se secó y se evaporó. El residuo se cromatogra-
10 fió sobre alúmina, eluyendo con tolueno, dando 4'-6-diclo-
ro-flav-3-eno (3,84 g) en forma de un aceite incoloro, iden-
tificado por espectroscopia de r.m.n.

El flavano (3,7 g) se disolvió en ácido acético
(100 ml), se añadió catalizador de paladio sobre carbón al
15 10% (100 mg) y la disolución se hidrogenó a temperatura am-
biente y presión atmosférica. Al cabo de 1 h. se habían
absorbido 400 ml de hidrógeno. La disolución se filtró, se
diluyó con agua, y se extrajo con tolueno. El extracto se
lavó con agua, y disolución saturada de bicarbonato de so-
20 dio, se secó y se evaporó. La recristalización del residuo
dio 4',6-dicloroflavano (2,70 g), p. de f. 99-100°C.

EJEMPLO 50. Preparación de flavano

Se agitó, 2-hidroxichalcona (28,5 g) con etanol
(500 ml) mientras se añadía borohidruro de sodio (9,45 g)
25 en pequeñas porciones. La disolución, que pasó de roja a
amarilla pálida, se dejó reposar durante la noche a tempe-
ratura ambiente, y después el disolvente se separó por fil-
tración y el residuo se extrajo con diclorometano, lavando
con agua. La evaporación del disolvente produjo 3-(o-hidro-
30 xifenil)-1-fenilpropano-1-ol (24,4 g). 1,0 g de este carbi-

1 -nol se disolvió en ácido sulfúrico concentrado, y la disolu-
ción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas.
La disolución se vertió en agua con hielo, y el producto na-
ranja pegajoso se separó por filtración, se lavó con agua,
5 se secó, y se cromatógrafió sobre alúmina, eluyendo con to-
lueno. La evaporación del producto de elución dio flavano
(0,20 g) que se recristalizó a partir de éter de petróleo,
p. eb. 40-60°C, dando flavano, p. de f. 42-43°C.

EJEMPLO 51. Preparación de 4'-metoxiflavano

10 Se agitó 2-hidroxi-4'-metoxichalcona (12,7 g) con
etanol (200 ml) y se añadió borohidruro de sodio (3,8 g) en
porciones. La disolución se agitó a temperatura ambiente, y
el disolvente se evaporó, y el residuo se lavó con agua y
se recristalizó a partir de etanol acuoso dando 3-(o-hidro-
15 xifenil)-1-(p-metoxifenil)propan-1-ol (8,60 g), p. de f.
114-116°C. El producto total se hizo hervir a reflujo con
ácido acético (100 ml) durante 2 h., la disolución se evapo-
ró, y el residuo se cromatógrafió sobre alúmina, eluyendo
con tolueno, produciendo 4'-metoxiflavano (8,0 g), p. de f.
20 82-83°C.

EJEMPLO 52. Preparación de 6-bromo-4'-metoxiflavano

25 5-bromo-2-hidroxi-4'-metoxichalcona (16,7 g) se
puso en suspensión en etanol (200 ml) y se añadió borohidru-
ro de sodio (3,78 g) en porciones. La disolución resultante
se agitó durante 30 min, y después se dejó reposar durante
la noche. El disolvente se separó por evaporación, y el re-
siduo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La eva-
poración del disolvente dio el producto intermedio de carbi-
nol bruto, que se hizo hervir a reflujo con ácido acético
durante 2 horas. Al enfriar, cristalizó 6-bromo-4'-metoxi-

1 flavano, y se separó por filtración y se secó, dando 10,2 g; p. de f. 121-123°C.

EJEMPLO 53. Preparación de 2',4'-dimetilflavano

5 Se puso en suspensión 2-hidroxi-2',4'-dimetilchalcona (8,20 g) en etanol (150 ml) y se añadió borohidruro de sodio (2,50 g) en porciones. La mezcla se agitó 30 min. y la disolución resultante se dejó reposar durante la noche. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La evaporación del
10 cloroformo dio el carbinol intermedio bruto, que se hirvió bajo reflujo con ácido acético (100 ml) durante 2 horas. La evaporación dio un residuo oleoso que se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con tolueno. La fracción principal, por evaporación del disolvente, se destiló bajo vacío dando
15 2',4'-dimetilflavano, 4,80 g; p. de eb. 135-145°/0,8 mm Hg = 107 Pa.

EJEMPLO 54. Preparación de 4'-(2-hidroxietoxi)flavano

Se calentaron juntos 4'-hidroxiflavano (2,26 g), carbonato de etileno (8,8 g) y yoduro de tetrametilamonio
20 (0,30 g) a 140°C durante 4 horas. Se añadió hidróxido de sodio (6,5 g) en agua (20 ml) y etanol (250 ml), y la disolución se hirvió a reflujo 5 horas. La disolución se filtró, se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con éter. Los extractos combinados se secaron y evaporaron y el residuo se
25 cromatografió sobre alúmina neutra. El producto se eluyó con cloroformo y tras la evaporación del disolvente se recristalizó a partir de éter de petróleo de 60-80°C produciendo 4'-(2-hidroxietoxi)flavano (1,2 g), p. de f. 84-85°C.

EJEMPLO 55. Ensayos in vivo

El compuesto 4',6-dicloroflavano se disolvió en

1 aceite de oliva F.B. (grado de Farmacopea Británica) en con-
centraciones de 3 mg/ml y 1 mg/ml. Unas fracciones alícuo-
tas de 0,1 ml de estas disoluciones se administraron a rato-
nes por vía oral.

5 Se efectuaron sangrías retroorbitales a la media
hora y al cabo de 1 hora desde la administración de la do-
sis, y cada hora posterior hasta 7 horas, y de nuevo a las
24 horas. Se recogió el plasma de estas sangrías y se ensa-
yó para determinar la actividad antivírica usando el ensayo
10 de inhibición de placa descrito antes. Se recogieron las he-
ces totales de cada ratón al cabo de 24 horas, y se macera-
ron con un mínimo de alcohol absoluto, líquido que después
se sometió a ensayo para determinar actividad antivírica
por el ensayo de inhibición de placa. Se separaron las vejí-
15 gas de la hiel de los ratones y cada una de ellas se extra-
jo con 10 microlitros de alcohol absoluto, y este extracto
se ensayó también por el ensayo de inhibición de placa.

Se observó actividad antivírica en las muestras
de plasma hasta 2 horas después de la administración, en la
20 vejiga de la hiel y en los extractos de heces. Por calibra-
ción frente a una curva patrón, se estimaron concentracio-
nes en plasma al cabo de 1 hora en 2 a 4 microM. para rato-
nes que recibieron la dosis inferior, y de 10 microM. para
los ratones que recibieron la dosis superior (siendo las do-
25 sis de alrededor de 30 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal
respectivamente).

EJEMPLO 56

Administración intranasal - Simulación in vitro

30 Se prepararon bandejas de petri para el ensayo de
inhibición de placa, y la lámina confluyente de células se

1 cubrió con una capa de gel de agarosa. El compuesto 4',6-di
 2 cloroflavano (1 microg.) se disolvió en etanol, y se aplicó
 3 a las tapas de las bandejas de petri. Cuando se hubo evapo
 4 rado el etanol, dejando el compuesto extendido sobre el in
 5 terior de las tapas, se sustituyeron éstas en las bandejas
 6 de petri. Penetró en la capa de agarosa suficiente compues
 7 to para causar la inhibición total de la formación de pla
 8 ca.

EJEMPLOS 57 a 118

10 Las siguientes composiciones se prepararon según
 11 las técnicas conocidas en farmacia.

EJEMPLO 57

12 Se preparó un inhalador, para uso en un insufla
 13 dor, a partir de los ingredientes siguientes:

| | | |
|----|-------------------------------|---------------|
| 15 | 4',6-dicloroflavano | 0,6 g |
| | Miristato de isopropilo | 10 g |
| | Tween 80 | 0,5 g |
| | Span 80 | 0,5 g |
| | Acido metil-p-hidroxibenzoico | 0,1 g |
| 20 | Agua | hasta 100 ml. |

EJEMPLO 58

21 Se preparó una suspensión para uso como gotas na
 22 sales, a partir de los ingredientes siguientes:

| | | |
|----|-------------------------------|---------------|
| 25 | 4',6-dicloroflavano | 0,6 g |
| | Keltrol | 0,1 g |
| | Cloruro de sodio | 0,5 g |
| | Lauril sulfato de sodio | 0,1 g |
| | Acido metil-p-hidroxibenzoico | 0,1 g |
| 30 | Agua | hasta 100 ml. |

1 EJEMPLO 59Cápsula 1

4',6-dicloroflavano 6 g.

Lactosa secada por pulverización 300 g

Unas cápsulas de gelatina (tamaño 0) se llenaron con 500 mg cada una de la formulación, lo que dio 10 mg de ingrediente activo por cápsula.

EJEMPLO 60Cápsula 2

10 4',6-dicloroflavano 6 g

Lactosa secada por pulverización 208 g

Almidón de maíz 20,8 g

Polivinilpirrolidina 5,2 g

15 Unas cápsulas de gelatina (tamaño 1) se llenaron cada una con 400 mg de la formulación, dando así 10 mg de ingrediente activo por cápsula.

EJEMPLO 61. Tableta de 4',6-dicloroflavano

20 Se prepara por granulación en húmedo una formulación de tabletas que contiene una mezcla de 4',6-dicloroflavano (10 mg), lactosa (90 mg), almidón de maíz (10 mg) y estearato de magnesio (1 mg).

EJEMPLOS 62 a 117

Se preparan formulaciones para tabletas, conteniendo cada una uno de los derivados de flavano de los ejemplos 48 a 54, por un método exactamente similar al ejemplo 61.

EJEMPLO 118. Formulación de aceite de 4',6-dicloroflavano

4',6-dicloroflavano 1 g

Aceite de oliva F.B. (B.P.) 1 g

El compuesto se disolvió en aceite de oliva para uso por administración oral.

1 EJEMPLO 119

Varios derivados de flavano se sometieron a ensayo por el método de reducción de placa descrito anteriormente, y se averiguaron sus ED₅₀ contra el serotipo 1B de rino virus.

| | <u>Derivado de flavano</u> | <u>ED₅₀ (micro.M)</u> |
|----|----------------------------|----------------------------------|
| | 4',6-dicloro- | 0,0014 |
| | 4'-metil-6-cloro- | 0,0023 |
| | 4'-metil- | 0,0125 |
| 5 | 6-metoxil- | 0,0125 |
| | 4'-metoxil-6-cloro- | 0,013 |
| | 2'-metil- | 0,015 |
| 10 | 4'-cloro-7-metil- | 0,0155 |
| | 3',4'-dicloro-6-metil- | 0,017 |
| | 4'-fluoro- | 0,0175 |
| 15 | 4'-bromo-6-cloro- | 0,021 |
| | 4'-bromo- | 0,036 |
| | 4'-cloro- | 0,04 |
| | 3',4'-dicloro- | 0,04 |
| 20 | 4',6-dimetil- | 0,042 |
| | flavano | 0,046 |
| | 2',6'-dicloro- | 0,048 |
| | 4',7-dicloro- | 0,048 |
| | 4'-amino- | 0,05 |
| 25 | 6-cloro- | 0,05 |
| | 4'-hidroxi | 0,06 |
| | 2',4'-dicloro- | 0,064 |
| | 4'-acetoxil- | 0,067 |
| 30 | 4'-metoxil- | 0,07 |

| | <u>Derivado de flavano</u> | <u>ED₅₀ (micro.M)</u> |
|----|----------------------------|----------------------------------|
| 1 | 7-cloro- | 0,07 |
| | 4'-metil-7-cloro- | 0,083 |
| | 4'-metoxil-6-metil- | 0,1 |
| 5 | 2'-cloro- | 0,112 |
| | 3'-metoxil- | 0,125 |
| | 6-metil- | 0,15 |
| | 4'-N,N-dimetilamino- | 0,265 |
| | 3'-cloro- | 0,27 |
| 10 | 3'-metil- | 0,29 |
| | 2'-metoxil- | 0,37 |
| | 2'-hidroxil- | 0,78 |
| | 3'-trifluorometil- | 1,4 |

15

20

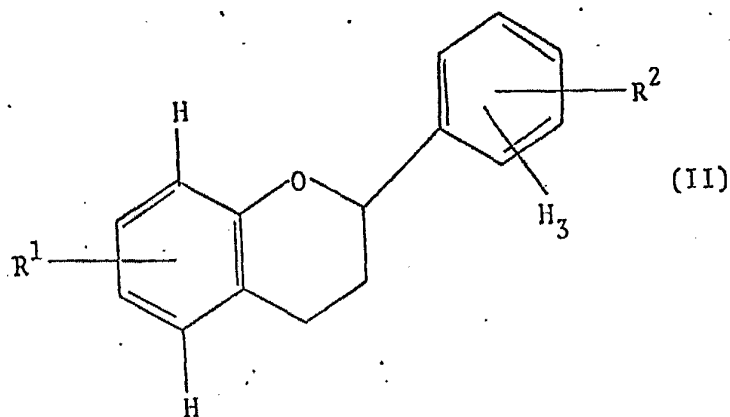
25

19079

- REIVINDICACIONES -

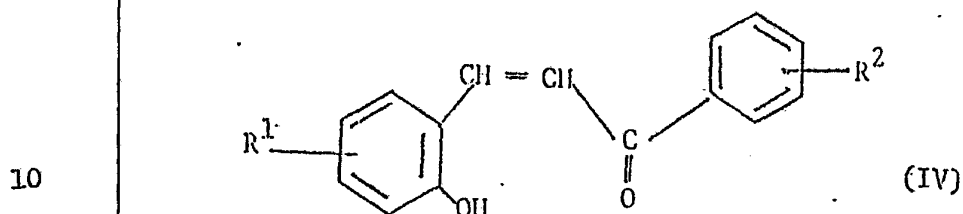
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de flavano mono-, di- y tri-sustituídos de fórmula (II)



donde R¹ representa dos sustituyentes seleccionados de la clase que consta de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alcoholamino inferior, alcoholo inferior e hidrógeno, y R² representa dos sustituyentes seleccionados de la clase que consta de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alcoholamino inferior, amino, alcoholo inferior, alcoxilo inferior, excepto 4'-alcoxilo inferior, hidroxilo, excepto 4'-hidroxilo, e hidrógeno, con la condición de que cuando R² representa dos hidrógenos, uno de los sustituyentes representados por R¹ es distinto de hidrógeno o alcoholo

1 inferior, y también con la condición de que al menos uno
de los sustituyentes representados por R^1 y R^2 es un átomo
de hidrógeno, caracterizado por reducir y después ciclar
sucesivamente, o ciclar y después reducir, en forma cono-
5 cida per se, un compuesto de fórmula (IV)



y opcionalmente convertir después un compuesto de fórmula
(II) así formado en otro compuesto de fórmula (II) de mane-
15 ra conocida per se, y si se requiere formar sales de com-
puestos de fórmula (II) que tienen un sustituyente amino o
hidroxilo, por reacción, en un medio acuoso, con un ácido
o base mineral u orgánico/a apropiados.

20 2^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque la reducción de un compuesto de
fórmula (IV) se efectúa usando un hidruro metálico mixto
en un disolvente de éter y se efectúa la posterior cicla-
ción usando un catalizador ácido.

25 3^a.- Un procedimiento según la reivindicación
2^a, caracterizado porque el hidruro es borohidruro de so-
dio y el disolvente de éter es tetrahidrofurano, y el áci-
do es ácido acético.

30 4^a.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque en el com-
puesto de fórmula (II), R^1 y R^2 representa individualmente

1 de 0 a 2 sustituyentes.

5 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 representan individualmente un sustituyente.

6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) tiene sustituyentes R^1 en las posiciones 6 ó 7 y/o R^2 en las posiciones 2', 3', 4', 5' ó 6'.

10 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (II) R^1 representa un sustituyente en la posición 6.

15 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (II) R^2 representa un sustituyente en la posición 4'.

20 9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque R^1 ó R^2 representan un grupo cloro, nitro, ciano o hidroxilo.

10ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque R^1 y R^2 representan individualmente un átomo de cloro.

25 11ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 4'-fluoroflavano, 3',4'-dicloro-6-metilflavano, 4'-cloro-7-metilflavano, 6-cloro-4'-metoxiflavano, 4'-metilflavano o 6-cloro-4'-metilflavano.

30 12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque el compues-

1 to de fórmula (II) es 4',6-dicloroflavano.

13ª.- Un procedimiento para preparar derivados de flavano mono-, di- y tri-sustituídos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24. ABR. 1980

10

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Poder,

15

20

25

30

22040

JL/