



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231969
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 311/60

- (22) Přihlášeno 14 03 79
(21) (PV 431-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 03 78
(10251-78) Velká Británie
(40) Zveřejněno 28 01 83
(45) Vydáno 15 12 86

(72)
Autor vynálezu

BATCHELOR JOHN FREDERICK, BECKENHAM, BAUER DENIS JOHN,
LEATHERHEAD, HODSON HAROLD FRANCIS, BECKENHAM,
SELWAY JOHN WILLIAM TALBOT, CRANBROOK,
YOUNG DAVID ALBERT BLAKER, WEST WICKHAM (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby flavanových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby protivi-
rových látek, vhodných jako účinná složka
farmaceutických přípravků, účinných proti
rhinovirům.

Rhinoviry způsobují přibližně 70 % one-
mocnění, obvykle vnímaných jako nachla-
zení nebo zánět horních cest dýchacích,
přestože tyto choroby mohou být způsobe-
ny i jinými příčinami, například enterovi-
ry, coronaviry a alergickými reakcemi. Na
viry jsou citliví všichni lidé a nákaza těmito
viry je nejčastější příčinou absence v za-
městnání a má proto velký hospodářský vý-
znam.

Infekce se přenáší při kašli nebo kýchá-
ní, kapénkovou infekcí tak, že kapénky jsou
vdechovány dalším člověkem a vyvolají ná-
kazu dýchacích cest. Po inkubační době 48
hodin až 2 týdny se vyvinou u infikované
osoby příznaky jako bolest v krku, kašel,
kýchání, zánět sliznic a horečka vzhledem
k sekundární bakteriální infekci.

Po nákaze určitým sérotypem rhinoviru
zůstává určitá odolnost, která však se ne-
týká odlišných sérotypů. Při kontinuální re-
infekci sérotypy, které v určité společnosti
převažují se tímto způsobem udržuje odol-
nost proti virům u většiny členů této spo-
lečnosti. K další nákaze dojde pouze v pří-

2

padě, že se objeví nový sérotyp, což se stá-
vá průměrně dvakrát až třikrát za rok.

Protože neexistuje zkřížená imunita a
vzhledem k tomu, že je známo alespoň 120
od sebe odlišných imunologicky zjistitelných
rhinovirů, není možno provádět očkování.
Jako jeden ze způsobů snižování počtu one-
mocnění byl v některých případech v uza-
vřených prostorách desinfikován vzduch, to-
to opatření však bylo neúspěšné. Je zřejmé,
že jediná použitelná prevence by mohla spo-
čívat v objevení sloučeniny, kterou by bylo
možno podávat po delší dobu a která by by-
la účinná proti všem nebo alespoň téměř
všem běžným sérotypům rhinovirů. Přes roz-
sáhlý výzkum se prozatím takovou slouče-
ninu nepodařilo najít, takže zatím neexistu-
je žádná chemoterapeutická látka, kterou
by bylo možno zajistit ochranu proti náka-
ze.

Nyní bylo zjištěno, že flavan a různé de-
riváty této sloučeniny jsou účinné proti ně-
kterým virům, včetně těch, které způsobují
infekci dýchacích cest, jako jsou picornavi-
ry, mengoviry, arboviry, myxoviry, corona-
viry, viry způsobující herpes a denoviry. Ty-
to sloučeniny jsou zvláště účinné proti rhi-
novirům, zvláště proti sérotypům 1B, 2 a 9.
Kromě sloučenin, které spadají do této tří-

dy byly dále připraveny a zkoumány nové deriváty těchto látek. Bylo pozorováno, že tyto sloučeniny mohou inhibovat rhinoviry in vitro v tkáňové kultuře a některé z nich byly účinné i proti jiným virům, například proti virům, způsobujícím opar, chřipku a spalničky.

Mimoto bylo možno prokázat, že některé sloučeniny jsou účinné proti rhinovírům in vivo, zejména v případě, že se podávají v dostatečné dávce lidem a jiným savcům. Flavan sám má dobrou účinnost, substituované deriváty mají účinnost podobnou, nebo ještě lepší v závislosti na povaze a poloze jednotlivých substituentů.

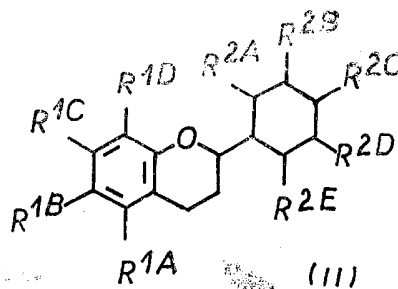
Uvedené látky mají velmi nízkou toxicitu, LD₅₀ je vyšší než 500 mg/kg. Účinnost může být zjišťována běžnými testy na agarových plotnách s použitím kotoučů, při nichž se měří snížení počtu plaků po aplikaci účinné látky. Postupuje se tak, že se v Petriho misce vytvoří jednovrstevná buněčná kultura, která se infikuje suspenzí viru a pak se převrství živným agarem ve formě gelu. Tento gel zajistí, že se virus dále nešíří a vzniknou lokalizovaná poškození buněk nebo se tvoří plaky.

Při inhibici plaků se uloží na povrch gelu kotouč filtračního papíru, který při impregnaci roztokem účinné sloučeniny zadrží 0,01 ml použitého roztoku. Účinná látka pak může difundovat gelem tak, že nejvyšší koncentrace této látky bude v oblasti kotouče a nejnižší koncentrace u periferie použité misky. Účinnost použité sloučeniny je možno měřit poloměrem inhibice tvorby plaků od středu kotouče.

Při testu na snížení tvorby plaků se měří zjiitelná účinnost. Do gelu, kterým je kultura převrstvena se včlení různé koncentrace účinných látek, obvykle jde o zlomky molární koncentrace. Potlačení tvorby plaků je obvykle přímo závislé na koncentraci použité sloučeniny. Počet plaků se obvykle uvádí v % ve srovnání s kontrolními zkouškami, takže je možno vytvořit křivku závislosti inhibice na koncentraci účinné látky. Z této křivky je možno stanovit účinnou dávku ED₅₀, při níž je počet plaků potlačen na 50 %.

V chemické literatuře je známa celá řada flavanů, o žádném z nich však dosud nebylo uváděno, že je možno jej užít k léčebným účelům s výjimkou 3,3',4,4',5,7-hexahydroxyflavanu, kterého je možno užít při žilních onemocněních, mimoto byl 3-hydroxyflavan úspěšně užít proti virovému zánětu jater [Lancet, 2, 1153 (1977)], dále byly 3,6-dialkyl- nebo 3,6-dialkoxylflavany (US patent č. 3 553 047) užívány po snížení hladiny cholesterolu v krvi, 1-epi-3',4',5',5,7-pentahydroxyflavan-3-ol [J. M. Gazave, Fruits, 32, 275 až 284, (1977)], byl užít jako látka, zabráňující vzniku kurdějí a 3,3',4',5',7-pentahydroxyflavan (francouzské patentové spisy č. 988 332 a 988 333) má vitamínům podobný účinek na krevní kapiláry.

Předmětem vynálezu je způsob výroby flavanových derivátů obecného vzorce II



jakož i jejich z farmaceutického hlediska přijatelných solí,

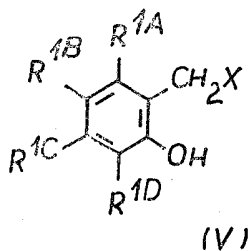
kde

R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylaminoskupiny vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové skupině nebo hydroxyskupiny za předpokladu, že alespoň jedna ze skupin, avšak na nejvýš čtyři ze skupin R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} jsou odlišné od atomu vodíku, s výjimkou následujících derivátů

6-aminoflavan,
4'-hydroxyflavan,
5-hydroxyflavan,
6-hydroxyflavan,
7-hydroxyflavan,
4'-methoxyflavan,
5-methoxyflavan,
6-methoxyflavan,
7-methoxyflavan,
8-methoxyflavan,
6-methylflavan,
8-methylflavan,
3',4'-dihydroxyflavan,
4',7'-dihydroxyflavan,
5,7'-dihydroxyflavan,
3',4'-dimethoxyflavan,
4',6'-dimethoxyflavan,
4',7'-dimethoxyflavan,
4',8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethoxyflavan,
7,8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethylflavan,
6,8'-dimethylflavan,
4'-hydroxy-6-methoxyflavan,
4'-hydroxy-7-methylflavan,
5-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-6-hydroxyflavan,
4'-isopropoxy-6-hydroxyflavan,
4'-n-butoxy-6-hydroxyflavan,
4'-sek.butoxy-6-hydroxyflavan,
6-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-7-hydroxyflavan,
5-methoxy-7-hydroxyflavan,

5-methyl-7-hydroxyflavan,
 6-methyl-7-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-8-methylflavan,
 6-ethyl-7-hydroxyflavan,
 6-n-butyl-7-hydroxyflavan,
 4'-methoxy-6-methylflavan,
 4'-methoxy-6-terc.butylflavan,
 4'-methoxy-7-methylflavan,
 5-methyl-8-isopropylflavan,
 6-terc.butyl-8-methylflavan,
 3',4',6-trihydroxyflavan,
 3',4',7-trihydroxyflavan,
 4',5,7-trihydroxyflavan,
 3',4',7-trimethoxyflavan,
 4',5,7-trimethoxyflavan,
 4',6,7-trimethoxyflavan,
 3',6-dimethoxy-4'-hydroxyflavan,
 4',5-dihydroxy-7-methoxyflavan,
 5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavan,
 5-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
 5,8-dimethyl-7-hydroxyflavan,
 3',6-dimethoxy-4'-ethoxyflavan,
 6,8-dimethyl-4'-methoxyflavan,
 4',6-dimethoxy-8-methylflavan,
 3',4',5,7-tetrahydroxyflavan,
 3',4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
 3,5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavan,
 4',6-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
 3',4',5,7-tetramethoxyflavan,
 3',4',5',7-tetramethoxyflavan,
 4,6,7,8-tetrachlorflavan,
 4'-hydroxy-7-methoxyflavan,
 6-terc.butoxy-4'-methoxyflavan,
 6,4'-dihydroxyflavan,
 5-ethyl-7-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-4'-methylflavan,
 4'-isobutoxy-6-methoxyflavan,
 4'-isopropoxy-6-methoxyflavan,
 7-hydroxy-5-methoxy-8-methylflavan,
 7,4'-dimethoxy-5-hydroxyflavan,
 3',4'-dimethoxy-6-methylflavan,
 5,7-dimethyl-6-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-5-methoxy-6-methylflavan,
 4'-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
 7,8,4'-trihydroxyflavan,
 7,8,3'-trimethoxyflavan,
 5,7-dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavan,
 6,4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
 7,8,3',4'-tetramethoxyflavan,
 7,3',4',5'-tetramethoxyflavan,

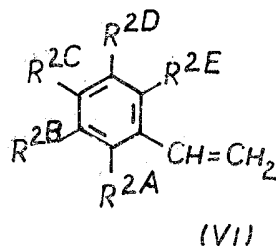
vyznačující se tím, že se kondenzuje při teplotě 150 až 250 °C sloučenina obecného vzorce V



kde

X znamená hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu a

R^{1A} až R^{1D} mají svrchu uvedený význam se sloučeninou obecného vzorce VI



kde

R^{2A} až R^{2E} mají svrchu uvedený význam, a popřípadě se převede získaná sloučenina obecného vzorce II na jinou sloučeninu obecného vzorce II a popřípadě se sloučenina obecného vzorce II, obsahující aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska reakcí s příslušnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo zásadou ve vodném reakčním prostředí.

Bylo rovněž zjištěno, že účinnost může záviset na velikosti substituentu. Například v případě, že se substituenty nacházejí v polohách 4' a 6, je vyšší účinnost spojena se substituentem, jehož hodnota [R]_D je nižší než 15, s výhodou nižší než 10.

Hodnota [R]_D je opravený molekulární objem, tak jak je uvedeno v publikaci S. Glasstons, Text-book of Physical Chemistry, 2. vydání 1948, MacMillan, Londýn, str. 528. Je možno ji vypočítat z molární hmotnosti M, hustoty ρ a refrakčního indexu n podle rovnice:

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

Hodnoty pro celou řadu substituentů byly stanoveny Vogelem a uveřejněny v J. Chem. Soc. v průběhu roku 1948.

Volba počtu substituentů, jejich polohy a jejich typu se provádí tak, aby bylo možno zvýšit pravděpodobnost vyšší účinnosti. Je však třeba uvážit, že výsledné vlastnosti sloučeniny závisí také na jiných fyzikálních a biologických podmínkách.

Soli sloučenin obecného vzorce II je možno tvořit v případě, že sloučenina nese hydroxylovou skupinu nebo aminoskupinu. Farmaceuticky přijatelnými solemi jsou zejména soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou a s organickými kyselinami, například kyselinou mléčnou, maleinovou a octovou. Může jít také o soli se zásadami, například soli sodné nebo draselné.

Sloučeniny podle vynálezu mohou nést různé substituenty, přičemž se přihlíží k významným substituentům podle svrchu uvede-

ných podmínek. Nejvýhodnějšími novými sloučeninami pokud jde o účinnost ve svrchu uvedených testech jsou 4-fluorflavan, 3,4'-dichlor-6-methylflavan, 4'-methyl-7-methylflavan, 6-chlor-4'-methoxyflavan, 6-methoxyflavan, 4'-methylflavan, 6-chlor-4'-methylflavan a 4',6-dichlorflavan.

Výchozí látky jsou běžně dostupné nebo je možno je připravit známými způsoby.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce II, tautomer této sloučeniny nebo z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl této sloučeniny. Farmaceutický přípravek obsahuje účinnou dávku sloučeniny obecného vzorce II a běžný farmaceutický nosič.

Pokud jde o pojem účinné dávky, míní se pod tímto názvem předem určené množství sloučeniny s protivirovým účinkem tak, aby přípravek byl účinný proti virům in vivo. Farmaceuticky přijatelné nosiče jsou známé látky, kterých se běžně užívá při výrobě farmaceutických přípravků a které mohou být pevné, kapalné nebo plynné. Jinak jsou tyto nosiče inertní vzhledem k účinné látce a neškodné pro lidský organismus.

Farmaceutické přípravky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu je možno podávat parenterálně, perorálně, do nosu nebo ve formě čípků, ve formě inhalace, jako mazání, krém, prášek, aerosol, páry nebo nosní kapky apod.

Při celkové infekci nebo při ochraně proti této infekci se pohybuje dáva volného flavanu ve farmaceutických přípravcích v rozmezí 0,125 mikrogramů až 1,25 mg na 1 kilogram, s výhodou 0,25 mikrogramu až 0,125 mg na kg, zvláště 8 až 30 mikrogramů na kg hmotnosti, přípravek se užívá v několika denních dávkách v celkovém množství 10 mikrogramů až 100 mg, obvykle 0,1 až 10 mg na jednotlivou dávku.

V případě perorálního podání mohou prášky nebo granule obsahovat nosič, disperzní a/nebo povrchově aktivní činidlo a je možno je podávat ve vodě nebo v sirupu, dále je možno tímto materiálem plnit kapsle nebo vytvářet suspenze nevodné povahy, přičemž je možno užít suspenzní činidlo. Při výrobě tablet je možno užít plnivo a kluzné činidlo, ve všech případech je možno užít konzervační činidlo, chuťové a vonné látky, zahušťovadlo nebo emulgační činidlo. Výhodným typem přípravku je tableta, kapsle, nebo granule, všechny tyto formy mohou být povelékané. Je možno užít také roztoku účinné látky v oleji.

Přípravky je možno podávat také do nosu s použitím inhalačních přístrojů, aerosolů nebo ve formě spraye nebo inhalační páry s obsahem sloučenin vzorce II.

Při parenterálním podání nebo v případě aerosolu nebo kapek je možno vytvořit vodný roztok o koncentraci 0,1 až 10 %, s výhodou 0,1 až 1 %, zvláště 0,2 % (hmotnostní/objemová %). Roztok může obsahovat antioxidační látky, pufrý a podobně.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby 6,8-dichlorflavanu

Směs 15,3 g 2,4-dichlorfenolu, 100 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 37,5 mililitru 40% vodného roztoku formaldehydu se zahřívá na teplotu 95 až 100 °C po dobu 4 hodin, pak se směs zchladí a okyslí přidáním 70 ml kyseliny sírové o koncentraci 2 N. Vyloučí se olejovitá kapalina, která se extrahuje toluenem, extrakt se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, načež se vysuší a odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z vroucí vody, čímž se získá 4,0 g 3,5-dichlor-2-hydroxybenzylalkoholu o teplotě tání 81 až 82 °C, po sušení při teplotě 56 °C a tlaku 2660 Pa.

4,0 g 3,5-dichlor-2-hydroxybenzylalkoholu a 2,19 g styrenu se zahřívá 3 hodiny na 190 stupňů Celsia. Požadovaný 6,8-dichlorflavan se získá chromatografií surové reakční směsi na kysličníku hlinitém, který se vymývá směsí toluenu a petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C v poměru 1 : 1, čímž se získá 2,6 gramu produktu o teplotě tání 74 až 76 °C.

Příklad 2

Způsob výroby 8-chlorflavanu

3-chlor-2-hydroxybenzylalkohol byl připraven způsobem popsáným v publikaci Zinate a další J. Prakt. Chem. [2] (152) (1939) 126. 3,96 g alkoholu se zahřívá s 2,6 g styrenu na teplotu 180 °C 2 hodiny, reakční směs se chromatografuje na kysličníku hlinitém, elučním činidlem je toluen. Olej, získaný odpařením eluátu se destiluje ve vakuu, čímž se získá 0,12 g 8-chlorflavanu o teplotě varu 155 až 160 °C při tlaku 10,7 Pa.

Příklady 3 až 48

Způsobem podle příkladů 1 a 2 lze získat následující sloučeniny:

Příklad	Sloučenina	Teplota tání °C
3	4'-ethylflavan	94
4	7-chlorflavan	37 až 40
5	6-chlor-4'-methylflavan	132 až 134
6	4'-6-dichlorflavan	97 až 99
7	6-chlor-4'-methoxyflavan	83 až 84
8	4',6-dimethylflavan	90 až 91
9	4'-methoxy-6-methylflavan	57
10	4',7-dichlorflavan	62 až 65
11	7-chlor-4'-methylflavan	77 až 78
12	4'-chlor-6-methylflavan	89
13	3',4'-dichlorflavan	76
14	7-chlor-4'-methoxyflavan	84
15	2',4'-dichlorflavan	teplota varu 138 až 142 při tlaku 6,7 Pa
16	2',6'-dichlorflavan	87 až 89
17	4'-bromflavan	78 až 79
18	2'-methylflavan	73 až 75
19	3',4'-dichlor-6-methylflavan	teplota varu 170 až 180 při tlaku 20 Pa
20	4'-chlorflavan	76 až 77
21	4'-methoxyflavan	80 až 81
22	2'-chlorflavan	teplota varu 130 až 135 při tlaku 13,3 Pa
23	3'-chlorflavan	teplota varu 120 až 125 při tlaku 9,3 Pa
24	3'-methoxyflavan	53 až 55
25	4'-fluorflavan	66 až 67
26	4'-brom-6-chlorflavan	105 až 107
27	6-fluorflavan	66 až 68
28	6-bromflavan	58 až 59
29	6-brom-4'-methylflavan	129 až 130
30	6-brom-4'-chlorflavan	78 až 81
31	2'-methoxyflavan	80 až 81
32	3'-trifluormethylflavan	64 až 65
33	6-methoxyflavan	85 až 86
34	4',8-dichlorflavan	teplota varu 137 až 142 při tlaku 8 Pa
35	4'-hydroxyflavan	97 až 98
36	2'-hydroxyflavan	teplota varu 130 až 135 při tlaku 60 Pa
37	6-chlorflavan	71 až 72
38	6-methylflavan	teplota varu 138 až 148 při tlaku 67 Pa
39	3'-methylflavan	teplota varu 114 až 120 při tlaku 13 Pa
40	4'-(N,N-dimethylamino)flavan	77 až 78
41	4'-aminoflavan	85 až 87
42	4'-isopropylflavan	46 až 47
43	6-chlor-4'-isopropylflavan	117 až 119
44	6-ethylflavan	teplota varu 130 až 140 při tlaku 20 Pa
45	4',5,7-trihydroxyflavan	212 až 215
46	4'-chlor-6-ethylflavan	61 až 63
47	6-brom-4'-methoxyflavan	121 až 123
48	2',4'-dimethylflavan	teplota varu 135 až 145 při tlaku 107 Pa

Příklad 49

Pokusy in vivo

4',6-dichlorflavan byl rozpuštěn v olivovém oleji v koncentraci 3 mg/ml a 1 mg/ml. Vždy 0,1 ml těchto roztoků byl podán myši perorální cestou.

1/2 hodiny po této dávce, 1 hodinu a pak každou hodinu až do 7. hodiny byla myšim odebrána z retroorbitální žilní pleteně krev. Pak byla krev odebrána ještě 24 hodin po podání účinné látky. Krevní plasma byla zkoumána na protivirovou účinnost způsobem, který byl svrchu uveden. V průběhu 24 hodin byl také shromažďován trus kaž-

dé myši, tento trus byl rozetřen s co nejmenším množstvím absolutního alkoholu a vzniklá kapalina byla stejným způsobem zkoumána na protivirovou účinnost. Pak byly odstraněny žlučníky u všech myši a každý z nich byl extrahován 10 ml absolutního alkoholu. Získaný extrakt byl rovněž zkoumán na protivirovou účinnost svrchu uvedeným způsobem.

Po 2 hodinách po podání bylo možno pozorovat protivirový účinek v krevní plasmě, obsahu žlučníku i v trusu. Po kalibraci pomocí standardní křivky bylo možno prokázat, že koncentrace účinné látky v plasmě 1 hodinu po podání je 2 až 4 mikromoly u myši, kterým byla podána nižší dávka a 10 mikromolů u myši, kterým byla podána vyšší dávka (dávky jsou přibližně 30 mg/kg a 100 mg/kg tělesné hmotnosti myši).

Příklad 50

Intranazální aplikace — stimulace in vitro

Byly připraveny Petriho misky stejným způsobem jako v případě inhibičního testu a na povrchu gelu byla připravena jednobuněčná vrstva. 4',6-Dichlorflavan byl rozpuštěn v ethanolu a byl nanesen na Petriho misku v množství 1 μ g. Po odstranění ethanolu odpařením proniká dostatečné množství účinné látky do vrstvy gelu, takže je možno prokázat úplnou inhibici tvorby plaků.

Příklady 51 až 52

V následujících příkladech byly připraveny různé farmaceutické přípravky běžným způsobem a tyto přípravky byly určeny k podání savcům.

Příklad 51

Směs pro použití v inhalačním přístroji byla připravena z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	0,6 g
isopropylmyristát	10 g
Polyoxyetylen (20) sorbitan monooleát	0,5 g
Sorbitan monooleát	0,5 g
kyselina methyl-p-hydroxybenzoová	0,1 g
voda do	100 ml

Příklad 52

Suspenze pro použití ve formě nosních kapek byla připravena z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	0,6 g
Xanthanová pryž	0,1 g
chlorid sodný	0,5 g
laurylsíran sodný	0,1 g
kyselina methyl-p-hydroxybenzoová	0,1 g
voda do	100 ml

Xanthanová pryž je pryž typu polysacharidu, jejímiž hlavními hexosovými jednotkami jsou D-glukóza, D-mannóza a kyselina D-glukuronová, pryž rovněž obsahuje pyrohroznan a je částečně acetylována.

Příklad 53

Kapsle 1

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	6 g
laktóza sušená rozprašováním	300 g

Do želatinových kapslí velikosti 0 se plní 500 mg směsi, kapsle obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 54

Kapsle 2

Sloučenina	množství
4',6-dichlorflavan	6 g
laktóza sušená rozprašováním	208 g
kukuřičný škrob	20,8 g
polyvinylpyrrolidon	5,2 g

Želatinové kapsle velikosti 1 se plní 400 miligramy svrchu uvedené směsi. Kapsle obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 55

Tablety s obsahem 4',6-dichlorflavanu

Směs k výrobě tablet s obsahem 10 mg 4',6-dichlorflavanu, 90 mg laktózy, 10 mg kukuřičného škrobu a 1 mg stearanu hořečnatého se připraví granulací za vlhka.

Příklady 56 až 105

Směs pro výrobu tablet, z nichž každá obsahuje některý z flavanových derivátů z příkladů 1 až 50 se připraví způsobem podle příkladu 55.

Příklad 106

Olejevý roztok 4',6-dichlorflavanu je možno připravit z následujících složek:

Sloučenina	množství
4',6'-dichlorflavan	1 g
olivový olej B. P.	1 g

Účinná látka se rozpustí v olivovém oleji pro perorální podání.

Příklad 107

Různé flavanové deriváty byly zkoumány testem na inhibici plaků, tak jak byl svrchu popsán. ED₅₀ pro tyto sloučeniny proti rhinoviru sérotyp 1B jsou uvedeny v následující tabulce:

Flavanový derivát	ED ₅₀ (μM)
4',6-dichlor-	0,0014
4'-methyl-6-chlor-	0,0023
4'-methyl-	0,0125
6-methoxyl-	0,0125
4'-methoxy-6-chlor-	0,013
2'-methyl-	0,015
4'-chlor-7-methyl-	0,0155

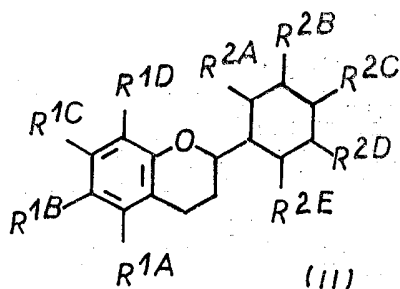
Flavanový derivát

ED₅₀ (μM)

3',4'-dichlor-6-methyl-	0,017
4'-fluor-	0,0175
4'-brom-6-chlor-	0,021
4'-brom-	0,036
4'-chlor-	0,04
3',4'-dichlor-	0,04
4',6-dimethyl-flavan	0,042
2',6'-dichlor-	0,046
4',7-dichlor-	0,048
4'-amino-	0,05
6-chlor-	0,05
4'-hydroxy-	0,06
2',4'-dichlor-	0,064
4'-acetoxy-	0,067
4'-methoxy-	0,07
7-chlor-	0,07
4'-methyl-7-chlor-	0,083
4'-methoxy-6-methyl-	0,1
2'-chlor-	0,112
3'-methoxy-	0,125
6-methyl-	0,15
4'-N,N-dimethylamino-	0,265
3'-chlor-	0,27
3'-methyl-	0,29
2'-methoxy-	0,37
2'-hydroxy-	0,78
3'-trifluormethyl-	1,4

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby flavanových derivátů obecného vzorce II



jakož i jejich z farmaceutického hlediska přijatelných solí,

kde

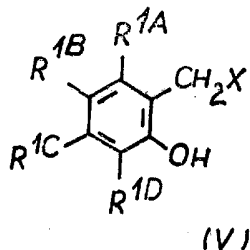
R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} znamenají atomy vodíku, atomy halogenu, nitro skupiny, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylaminoskupiny vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové skupině nebo hydroxyskupiny za předpokladu, že alespoň jedna ze skupin, avšak nejvýš 4 ze skupin R^{1A} až R^{1D} a R^{2A} až R^{2E} jsou odlišné od atomu vodíku, s výjimkou následujících derivátů

6-aminoflavan,
4'-hydroxyflavan,
5-hydroxyflavan,
6-hydroxyflavan,
7-hydroxyflavan,
4'-methoxyflavan,
5-methoxyflavan,
6-methoxyflavan,
7-methoxyflavan,
8-methoxyflavan,
6-methoxyflavan,
8-methylflavan,
3',4'-dihydroxyflavan,
4',7'-dihydroxyflavan,
5,7'-dihydroxyflavan,
3',4'-dimethoxyflavan,
4',6'-dimethoxyflavan,
4',7'-dimethoxyflavan,
4',8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethoxyflavan,
7,8'-dimethoxyflavan,
5,7'-dimethylflavan,
6,8'-dimethylflavan,
4'-hydroxy-6-methoxyflavan,
4'-hydroxy-7-methoxyflavan,
5-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-6-hydroxyflavan,
4'-isopropoxy-6-hydroxyflavan,
4'-n-butoxy-6-hydroxyflavan,
4'-sek.butoxy-6-hydroxyflavan,
6-hydroxy-7-methoxyflavan,
4'-methoxy-7-hydroxyflavan,

5-methoxy-7-hydroxyflavan,
 5-methyl-7-hydroxyflavan,
 6-methyl-7-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-8-methylflavan,
 6-ethyl-7-hydroxyflavan,
 6-n-butyl-7-hydroxyflavan,
 4'-methoxy-6-methylflavan,
 4'-methoxy-6-terc.butylflavan,
 4'-methoxy-7-methylflavan,
 5-methyl-8-isopropylflavan,
 6-terc.butyl-8-methylflavan,
 3',4',6-trihydroxyflavan,
 3',4',7-trihydroxyflavan,
 4',5,7-trihydroxyflavan,
 3',4',7-trimethoxyflavan,
 4',5,7-trimethoxyflavan,
 4',6,7-trimethoxyflavan,
 3',6-dimethoxy-4'-hydroxyflavan,
 4',5-dihydroxy-7-methoxyflavan,
 5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavan,
 5-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
 5,8-dimethyl-7-hydroxyflavan,
 3',6-dimethoxy-4'-ethoxyflavan,
 6,8-dimethyl-4'-methoxyflavan,
 4',6-dimethoxy-8-methylflavan,
 3',4',5,7-tetrahydroxyflavan,
 3',4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
 3,5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavan,
 4',6-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,
 3',4',5,7-tetramethoxyflavan,
 3',4',5',7-tetramethoxyflavan,
 4,6,7,8-tetrachlorflavan,
 4'-hydroxy-7-methoxyflavan,
 6-terc.butoxy-4'-methoxyflavan,
 6,4'-dihydroxyflavan,
 5-ethyl-7-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-4'-methylflavan,
 4'-isobutoxy-6-methoxyflavan,
 4'-isopropoxy-6-methoxyflavan,
 7-hydroxy-5-methoxy-8-methylflavan,
 7,4'-dimethoxy-5-hydroxyflavan,
 3',4'-dimethoxy-6-methylflavan,
 5,7-dimethyl-6-hydroxyflavan,
 7-hydroxy-5-methoxy-6-methylflavan,
 4'-hydroxy-7-methoxy-8-methylflavan,
 7,8,4'-trihydroxyflavan,
 7,8,3'-trimethoxyflavan,
 5,7-dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavan,
 6,4'-dihydroxy-5,7-dimethoxyflavan,

7,8,3',4'-tetramethoxyflavan,
 7,3',4',5'-tetramethoxyflavan,

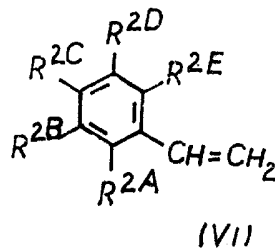
vyznačující se tím, že se kondenzuje při teplotě 150 až 250 °C sloučenina obecného vzorce V



kde

X znamená hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu a

R^{1A} až R^{1D} mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VI



kde

R^{2A} až R^{2E} mají svrchu uvedený význam, a popřípadě se převede získaná sloučenina obecného vzorce II na jinou sloučeninu obecného vzorce II a popřípadě se sloučenina obecného vzorce II, obsahující aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska, reakcí s příslušnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo zásadou ve vodném reakčním prostředí.