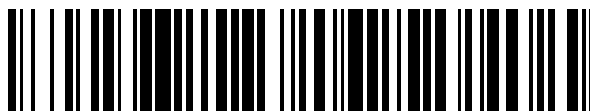


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 184**

51 Int. Cl.:
C07D 311/30 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08766040 .3**
- 96 Fecha de presentación: **02.06.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2170857**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE 3',4',5-TRIMETOXIFLAVONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE MOCO, MÉTODO CORRESPONDIENTE Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
07.06.2007 KR 20070055427

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
DONG-A PHARM.CO., LTD.
252 YONGDU-DONG DONGDAEMUN-GU
SEOUL 130-823, KR

72 Inventor/es:
CHOI, Seul-Min;
KANG, Kyung-Koo;
KIM, Dong-Sung;
KIM, Jeong-Hoon;
AHN, Byoung-Ok;
YOO, Moo-Hi;
SEO, Mi-Jeong;
KIM, Ju-Mi;
KIM, Yong-Duck;
JANG, Sun-Woo y
SHON, Yong-Sung

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 375 184 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3',4',5-trimetoxiflavona como estimulantes de la secreción de moco, método correspondiente y composición farmacéutica que comprende los mismos

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la preparación del mismo y a una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención de síndrome del ojo seco que comprende el mismo como principio activo.

10

Antecedentes técnicos

El síndrome del ojo seco es una afección clínica común caracterizada por la producción deficiente de lágrimas o la evaporación excesiva de las lágrimas, lo que puede estar producido por una variedad de factores causantes. Por ejemplo, la inflamación de la glándula lagrimal (dacrioadenitis) y la denervación de la córnea pueden contener la producción de lágrimas, mientras que a la disfunción de la glándula de Meibomio y los trastornos del párpado tal como el cierre incompleto del párpado con frecuencia se les culpa de la rápida evaporación de las lágrimas. Además, se describió que las repuestas inflamatorias mediadas por células T eran responsables de la patogénesis del síndrome del ojo seco (Eye Contact Lens, 29(1 Suppl):S96-100, 2003; y Ophthalmology, 103:9-17, 2006).

15

20

Una capa de lágrimas secreta continuamente una cantidad determinada de lágrimas que no solo proporcionarán efectos esterilizantes, sino que también participan en el recubrimiento uniforme y lubricación de las superficies oculares para desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la vista. Tres capas principales hacen la película de lágrimas. Específicamente, la capa más interna es una capa de mucina producida por las células caliciformes conjuntivales, la capa media es una capa acuosa secretada por la glándula lagrimal y la capa más superficial es una capa muy fina de lípidos (grasas y aceites) secretada por las glándula de Meibomio.

25

Habitualmente, los pacientes con el síndrome del ojo seco pueden experimentar quemazón y escozor, sensación de arenilla o un cuerpo extraño, picor, rojez y los otros síntomas de malestar ocular. En casos graves, la visión puede estar sustancialmente dañada. Al principio, el síndrome del ojo seco se reconoció como un signo característico de envejecimiento que es común entre mujeres posmenopáusicas. Con los aumentos recientes en ver la TV, el uso de ordenadores y llevar lentes de contacto, esta afección se ha hecho frecuente tanto en hombres como en mujeres. Además, la edad de inicio del síndrome de ojo seco disminuye gradualmente (Gynecol Endocrinol., 20:289-98, 2005; y Surv Ophthalmol, 50:253-62, 2005).

30

35

Como planteamientos para remediar el síndrome del ojo seco, se puede hacer mención de instilación de lágrimas artificiales para suplementar lágrimas artificiales, instilación de gotas oculares antiinflamatorias esteroideas para inhibir las respuestas inflamatorias, llevar lentes de contacto terapéuticas (TCL), oclusión quirúrgica del punto para suprimir el escape de lágrimas del ojo que produce retención ocular prolongada de soluciones de lágrimas artificiales o sustitutos y similares (J Korean Ophthalmol Soc, 46:1774-1779, 2005). Estos planteamientos terapéuticos se han usado ampliamente hasta hace poco, pero poseen una variedad de potenciales desventajas y problemas. Por ejemplo, las preparaciones de lágrimas artificiales solamente proporcionan efectos temporales y a corto plazo, padeciendo así de desventajas tales como la necesidad de varias aplicaciones diarias de las preparaciones de lágrimas y sin efectos protectores contra el daño en la córnea, mientras que las preparaciones de esteroides pueden producir riesgo de efectos secundarios irreversibles tal como glaucoma, tras la administración crónica del fármaco esteroideo. Además, las lentes de contacto terapéuticas pueden proporcionar incomodidad a los usuarios que no están familiarizados en llevar lentes de contacto, y también pueden ser una fuente potencial de infecciones bacterianas. Además, la cirugía de oclusión puntual aún tiene desventajas tales como sentimientos de rechazo mental debido a la operación quirúrgica y dificultad de restablecer el estado anterior tras la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, la debilidad más notoria de los remedios convencionales anteriormente mencionados está en que son simplemente terapias sintomáticas, que no están enfocadas a tratar o abordar las causas de raíz de las afecciones de ojo seco.

40

45

50

En 2006, la empresa de EE UU Allergan, Inc. desarrolló y lanzó Restasis (emulsión oftálmica de ciclosporina) que es un agente terapéutico para el tratamiento del síndrome del ojo seco que usa el inmunomodulador ciclosporina. Se ha descrito recientemente que Restasis inhibe la producción y activación de inmunocitos asociados con la aparición de queratoconjuntivitis seca y aumenta el nivel de secreción de lágrimas (Ophthalmology, 107:967-74, 2000; y Ophthalmology, 107:631-9, 2000). Restasis ejerce eficacia de fármaco de la misma a través de acción antiinflamatoria, de modo que desafortunadamente se requiere la administración repetida del fármaco de varios meses para alcanzar efectos terapéuticos que sean satisfactorios para los pacientes. Además, la administración de Restasis está acompañada desventajosamente por una frecuencia relativamente alta de aparición (17%) de un efecto secundario típico, por ejemplo, sensación de quemazón (Ophthalmology, 107:631-9, 2000; y Thomson Pharma, www.thomson-pharma.com).

55

60

65

Para este fin, hay una necesidad urgente para el desarrollo de un agente terapéutico que no sea un terapéutico sintomático que solamente palie los síntomas de la afección referida y que sea capaz de tratar las causas de raíz del síndrome del ojo seco al tiempo que asegura seguridad de las medicaciones de fármacos debido a la baja manifestación de efectos secundarios adversos.

5 El síndrome del ojo seco es una enfermedad multifactorial que está producida por varias causas patogénicas como se ha discutido en el presente documento anteriormente, y se han intentado varios planteamientos para tratar tal afección. Entre otros, se ha enfocado activamente una gran cantidad de investigación en estimulantes de secreción lagrimal, es decir, estimulantes de lágrimas. Por ejemplo, se han hecho intentos de desarrollar un fármaco que
10 estimule el lagrimeo (secreción de lágrimas) de las células acinares lagrimales mediante neurotransmisión colinérgica o aumente de flujo lagrimal de la conjuntiva a través de la estimulación de receptores purinérgicos (Arthritis Rheum, 46:748-54, 2002; y Curr Eye Res, 21:782-7, 2000). En particular, una capa de mucina ocular disminuye la tensión de superficie del agua para permitir distribución uniforme de agua en toda la superficie ocular y desempeña un papel importante para proporcionar protección a la córnea contra un medio externo hostil, tal como
15 daño ocular o infección por materiales extraños o agentes patógenos. Por tanto, se han llevado a cabo activamente muchos estudios extensos preclínicos en animales y clínicos en seres humanos para encontrar fármacos que estimulen la secreción de mucinas de las células caliciformes conjuntivales (Exp Eye Res, 67:341-6, 1998; Cornea, 21:818-24, 2002; Cornea, 23:613-9, 2004; y Thomson Pharma, www.thomson-pharma.com).

20 El moco está compuesto principalmente de mucina y sales inorgánicas. La mucina consiste en hidratos de carbono y proteínas y es responsable de la protección de células epiteliales mucosas y acción lubricante. Hasta hoy, se han identificado 21 genes humanos diferentes de mucina. Los genes de mucina ocular incluyen 9 clases de genes, designados MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16 y MUC17, que se pueden subdividir además en mucina transmembrana y mucina secretora (Prog Retin Eye Res, 23:449-74, 2004). Las sustancias que
25 tienen actividad estimuladora sobre la secreción de mucinas transmembrana y secretora en películas de lágrimas pueden ser terapéuticamente eficaces para el tratamiento del síndrome del ojo seco mediante prevención de daño a la córnea que puede surgir de excesiva sequedad del ojo.

30 El documento US-6.136.848 divulga un derivado de flavona para su uso en la terapia de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria, psoriasis, reumatismo, colitis inflamatoria, isquemia cerebral o apoplejía cerebral.

35 El documento US-6.025.387 divulga compuestos de flavonas/flavanona o sus sales farmacéuticamente aceptables y un proceso para la preparación de los mismos para proteger el aparato digestivo contra gastritis, úlceras y enfermedad inflamatoria intestinal.

40 Como resultado de una variedad de estudios y experimentos extensos e intensos para resolver los problemas descritos anteriormente y para hacer frente a la necesidad para el desarrollo de un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de síndrome del ojo seco, los inventores de la presente invención tuvieron éxito en la síntesis de nuevos derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y descubrieron que estos compuestos muestran excelentes efectos en la estimulación de secreción de moco conjuntival e inhibición del daño a la superficie ocular. Además, los presentes inventores descubrieron que los monohidratos de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona previamente estudiados en las patentes coreanas Nos. 447918, 327621 y 644928 transmitidas al presente solicitante, tienen actividad antiinflamatoria, actividad estimulante de la secreción de moco
45 gástrico y actividad que fomenta la secreción de moco conjuntival, lo que proporciona así efectos inhibidores pronunciados sobre la aparición de daño en la superficie ocular. La presente invención se ha completado basada en estos descubrimientos.

50 **Divulgación de la invención**

Problema técnico

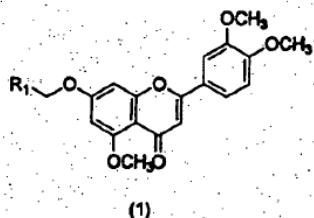
55 Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco, que comprende un derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

60 Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco que comprende monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona como principio activo.

Solución técnica

5 Según un aspecto de la presente invención, los objetos anteriores y otros se pueden lograr por el suministro de un nuevo derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona representado por la fórmula 1:



10 en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en tetrazolilo, carbamoilo, cianocarbamoilo, N-bencenosulfonilcarbamoilo, hidrofosforilo, hidroxipropilfosforilo, aminosulfonilcarbamoilo, metilsulfonilcarbamoilo, carbamilcarbamoilo, formilcarbamoilo y acetilcarbamoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco que comprende el compuesto de fórmula 1 anteriormente mencionado como principio activo.

20 El compuesto de fórmula 1 según la presente invención puede formar una sal con un metal alcalino básico tal como Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ o similares.

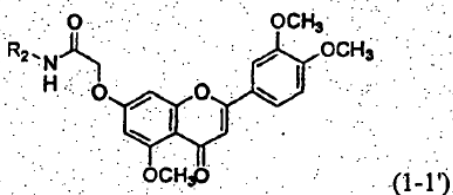
De aquí en adelante, la presente invención se describirá en más detalle.

25 La presente invención proporciona un nuevo derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

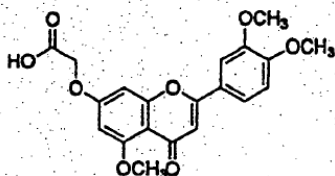
Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

30 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 sal de potasio de 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((carbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((N-cianocarbamoil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((N-bencenosulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((hidrofosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((hidroxipropilfosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((aminosulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona;
 7-((metilsulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((carbamilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-((formilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona, y
 7-((acetilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona.

40 En la presente invención, el compuesto de fórmula 1, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en carbamoilo, cianocarbamoilo, N-bencenosulfonilcarbamoilo, aminosulfonilcarbamoilo, metilsulfonilcarbamoilo, carbamilcarbamoilo, formilcarbamoilo y acetilcarbamoilo (de aquí en adelante, denominado como "compuesto de fórmula 1-1") se puede preparar por condensación de un anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 2 con R₂NH₂ en donde R₂ es como se define posteriormente.



45 en donde R₂ es hidrógeno, ciano bencenosulfonilo, aminosulfonilo, metilsulfonilo, carbamilo, formilo o acetilo.



(2)

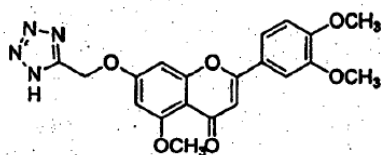
Es decir, el compuesto de fórmula 1-1' según la presente invención se puede preparar por condensación del anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 2 con R_2NH_2 . La condensación se puede llevar por deshidratación con el uso directo de dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) o de otra manera se puede llevar a cabo haciendo un grupo carboxilo del compuesto de fórmula 2 en una forma muy reactiva tal como un anhídrido ácido o un cloruro ácido, seguido por reacción con R_2NH_2 . La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100°C. El compuesto de fórmula 1-1' puede formar una sal con un metal alcalino básico tal como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} o similares.

De los compuestos de fórmula 1, la presente invención proporciona además 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 1-2' en donde R_1 es tetrazolilo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

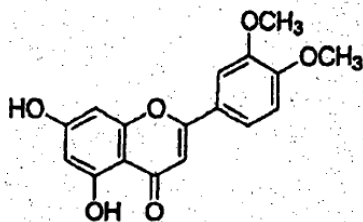
El compuesto de fórmula 1-2' se prepara por alquilación regioselectiva de la posición 7-hidroxi en una 5,7-dihidroxi-3',4'-dimetoxi flavona de fórmula 3 como material de partida para preparar un compuesto de fórmula 4, metilación de la posición 5-hidroxi en el compuesto de fórmula 4 con una base y un reactivo metilante en presencia de un solvente aprótico para preparar un compuesto de fórmula 5, y ciclación del compuesto de fórmula 5 con azida de sodio en presencia de un solvente aprótico tal como dimetilformamida para preparar de este modo una 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 1-2'. El reactivo metilante usado para preparar el compuesto de fórmula 5 puede ser yoduro de metano o sulfato de dimetilo. La temperatura de reacción está preferiblemente en un intervalo de 0°C a 150°C. Además, la base se puede seleccionar del grupo que consiste en carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de sodio.

No hay límite particular respecto al solvente aprótico, siempre que lo conozcan los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede mencionar 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, éter etílico, t-butil-metil éter, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpiperidona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo y similares.

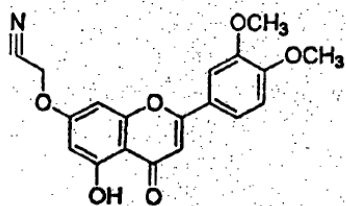
El compuesto de fórmula 1-2' también puede formar una sal con un metal alcalino básico tal como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} o similares.



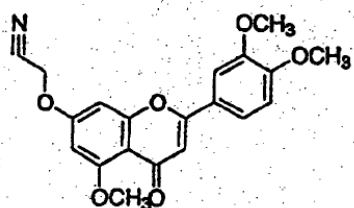
(1-2')



(3)



(4)



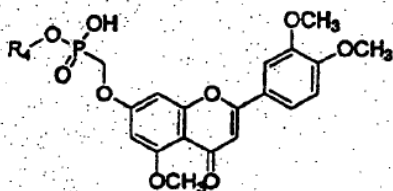
(5)

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1 en donde R_1 es hidrofosforilo o hidroxipropilfosforilo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

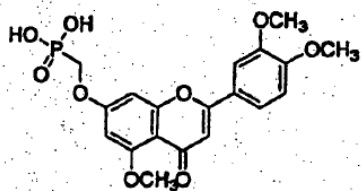
De los compuestos de fórmula 1, un compuesto donde R_1 sea hidrofosforilo o hidroxipropilfosforilo (compuesto de fórmula 1-3' o 1-3'') se prepara haciendo reaccionar una 7-hidroxi-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 6 con un haluro de fosfonilo protegido con un alquilo inferior ($(R_4O)_2POCH_2X$) para obtener un compuesto de fórmula 7, y calentando el compuesto de fórmula 7 con azida de sodio en presencia de un solvente aprótico o agitando el compuesto de fórmula 7 a reflujo en una solución acuosa ácida para eliminar el grupo protector de R_1 .

Como se usa en el presente documento, el término "solución acuosa ácida" se refiere a una solución acuosa de un ácido fuerte. Por ejemplo, se puede hacer mención de una solución acuosa de ácido clorhídrico, una solución acuosa de ácido sulfúrico, una solución acuosa de ácido fosfórico, y similares.

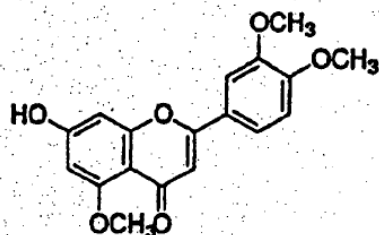
La eliminación del grupo protector de R_1 se lleva a cabo por cualquier esquema de desprotección usando NaN_3 , ácido clorhídrico, y similares. Según tal proceso, se puede obtener selectivamente in compuesto de fórmula 1-3' o 1-3'' según la presente invención a partir del compuesto de fórmula 7. Además, el compuesto de fórmula 1-3' o 1-3'' puede formar una sal después de la reacción con un metal alcalino básico tal como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} o similares.



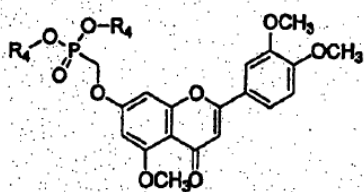
(1-3')



(1-3'')



(6)



(7)

en donde R₄ es un alquilo inferior de C₁-C₆ incluyendo metilo, etilo e isopropilo.

- 5 En el haluro de fosfonilo ((R₄O)₂POCH₂X), R₄ es como se ha definido anteriormente y X es cloro, bromo o yodo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco, que comprende un derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco que comprende un monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona divulgado en la patente coreana No. 447918, 327621 o 644928, como principio activo.

Debido a sus excelentes efectos sobre la estimulación de la secreción de moco conjuntival e inhibición de daño en la superficie ocular, los compuestos de fórmula 1 y monohidratos de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona pueden ser terapéutica y profilácticamente efectivos para el síndrome del ojo seco.

Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco que comprende administrar a un mamífero (incluyendo seres humanos) en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona como principio activo.

Además, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco.

Dependiendo de las aplicaciones deseadas, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a través de una ruta convencional, por ejemplo, por administración oral o por administración parenteral (por vía intradérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, rectal, intranasal e intraocular). Además, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes convencionales considerando las formas farmacéuticas deseadas.

El compuesto de fórmula 1 según la presente invención se puede administrar a una dosis de 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal, una vez o varias veces al día, incluso aunque se pueda requerir una dosis diaria mayor o menor para

algunos pacientes. Como será aparente para los expertos en la materia, la dosis eficaz del compuesto activo puede variar dependiendo de varios factores como fármacos coadministrados y gravedad de las enfermedades.

Efectos ventajosos

La presente invención proporciona nuevos derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Debido a que tiene excelentes efectos estimuladores sobre la secreción de moco en la conjuntiva y excelentes efectos inhibidores sobre el daño en la superficie ocular, los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona anteriormente mencionados pueden ser terapéutica y profilácticamente eficaces para el síndrome del ojo seco.

Modo para la invención

Ahora, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solo para ilustrar la presente y no se deben interpretar como limitantes del ámbito y espíritu de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Paso 1: Preparación de 7-propan-2-in-1-iloxi-5-hidroxi-4',5'-dimetoxi flavona

Se disolvieron 5,7-dihidroxi-4',5'-dimetoxi flavona (20 g, 63,6 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR644928 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea) y carbonato de potasio anhídrido (20,3 g, 152,7 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (400 ml) a la que se añadió luego bromoacetónitrilo (6 ml, 76,3 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente, seguido por reacción durante 13 horas. La solución de reacción se dispersó inversamente en una solución mezcla 1:4 (1000 ml) de acetato de etilo y n-hexano y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar cuantitativamente 22,5 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,98(s, 1H), 7,71(dd, 1H), 7,58(d, 1H), 7,14(d, 1H), 7,09(s, 1H), 6,97(d, 1H), 6,54(d, 1H), 3,87(s, 3H), y 3,84(s,3H)

Paso 2: Preparación de 7-propan-2-in-1-iloxi-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron gota a gota la 7-propan-2-in-1-iloxi- 5-hidroxi-4',5'-dimetoxi flavona (22,5 g) preparada en el paso 1 y carbonato de potasio anhídrido (51,7 g, 373,8 mmoles) a 500 ml de acetona a la que se añadió después sulfato de dimetilo (6,6 ml, 70 mmoles) gota a gota, seguido por agitación a reflujo durante 13 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloroformo (500 ml) gota a gota a la misma. Después de ello, la solución mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de celite. La almohadilla de celite se lavó con cloroformo (1000 ml) y el filtrado se evaporó para eliminar el solvente. Los sólidos resultantes se disolvieron en cloroformo (1000 ml) y se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y después se evaporó para eliminar el solvente, y se resuspendió con agitación en un solvente mezcla 1:1 (1000 ml) de acetato de etilo y n-hexano durante 2 horas. Los sólidos resultantes se secaron al vacío durante 3 horas para dar 6,47 g (rendimiento: 28%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,63(dd, 1H), 7,52(d, 1H), 7,11(d, 1H), 7,03(d, 1H), 6,82(s, 1H), 6,63(d, 1H), 5,34(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,85(s, 3H), 3,84(s, 3H), y 3,44(brs, NH)

Paso 3: Preparación de 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se disolvieron la 7-propan-2-in-1-iloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (0,3 g, 0,82 mmoles) obtenida en el paso 2, cloruro de amonio (0,13 g, 2,45 mmoles) y azida de sodio (0,08 g, 1,23 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (6 ml). Después de llevar a cabo la reacción a 120°C durante 3 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con acetato de etilo y n-hexano. Los sólidos lavados se disolvieron en un solvente mezcla 1:3 de cloroformo y metanol y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido para eliminar el solvente. El residuo resultante se recristalizó de un solvente mezcla 1:1 de acetato de etilo y cloroformo para dar 0,195 g (rendimiento: 58%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,61(dd, 1H), 7,50(d, 1H), 7,10(d, 1H), 7,04(d, 1H), 6,76(s, 1H), 6,58(d, 1H), 5,41(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,83(s, 3H), y 3,81(s, 3H)

Ejemplo 2: Preparación de la sal de potasio de 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se disolvió la 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona (0,13 g) preparada en el ejemplo 1 en una solución de hidróxido de potasio 1 N (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el material de partida

sin reaccionar se filtró. La solución acuosa resultante se liofilizó para dar 0,140 g (rendimiento: 99%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,62(dd, 1H), 7,50(d, 1H), 7,10(d, 1H), 7,05(d, 1H), 6,75(s, 1H), 6,57(d, 1H), 5,28(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,83(s, 3H), 3,80(s, 3H), y 3,35(br)

Ejemplo 3: Preparación de 7-((carbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se disolvió el anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea) en N,N'-dimetilformamida (20 ml) a la que se añadió después gota a gota piridina (130 µl), dicarbonato de di-t-butilo (0,73 g, 3,34 mmoles) y carbonato de amonio (0,27 g, 3,34 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se lavó varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, se destiló a presión reducida para eliminar el solvente, se resuspendió con agitación en acetona durante 2 horas, y se filtró. Los sólidos filtrados se secaron al vacío para dar 0,44 g (rendimiento: 44%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,62(d, 1H), 7,42(d, 1H), 7,10(d, 1H), 6,83(d, 1H), 6,77(s, 1H), 6,60(d, 1H), 4,59(s, 1H), 3,87(s, 3H), 3,83(s, 3H), 3,82(s, 3H), y 3,31(s, 2H)

Ejemplo 4: Preparación de 7-((N-cianocarbamoil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (0,55 g, 2,87 mmoles, Aldrich), dimetilaminopiridina (0,35 g, 2,87 mmoles) y cianamida (0,12 g, 2,87 mmoles) gota a gota a 0°C y después se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron gota a gota 20 ml de agua para separar la fase orgánica de la fase acuosa y la fase acuosa se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 20:1 de diclorometano y metanol como eluyente, produciendo de este modo 0,33 g (rendimiento: 31%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,55(dd, 1H), 7,46(s, 1H), 7,04(d, 1H), 6,69(s, 1H), 6,59(d, 1H), 6,38(d, 1H), 4,36(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,81(s, 3H), 3,76(s, 3H), y 3,31(s, 2H)

Ejemplo 5: Preparación de 7-((N-bencenosulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (5 g, 12,9 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (2,48 g, 12,9 mmoles, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (2,37 mg, 19,4 mmoles) a 150 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió entonces bencenosulfonamida (4,07 g, 25,88 mmoles) gota a gota, seguido por la reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron 20 ml de agua gota a gota para separar la fase orgánica de la fase acuosa y la fase acuosa se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 30:1 de diclorometano y metanol como eluyente, produciendo de este modo 1,02 g (rendimiento: 15%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,55(dd, 1H), 7,46(s, 1H), 7,04(d, 1H), 6,69(s, 1H), 6,59(d, 1H), 6,38(d, 1H), 4,36(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,81(s, 3H), 3,76(s, 3H), y 3,31(s, 2H)

Ejemplo 6: Preparación de 7-((hidrofosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Paso 1: Preparación de 7-((diisopropilfosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se disolvió 7-hidroxi-3',4',5-trimetoxi flavona (3 g, 9,14 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea) en dimetilformamida (50 ml) a la que se añadieron después carbonato de potasio (2,5 g, 2 eq.) y bromometilfosfonato de diisopropilo (3,5 g, 1,5 eq.). Después de llevar a cabo la reacción a 90°C durante 16 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un solvente mezcla 1:4 de acetato de etilo y n-hexano como eluyente, produciendo de esta manera 1,46 g (rendimiento: 32%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,52(d, 1H), 7,32(dd, 1H), 6,95(d, 1H), 6,65(s, 1H), 6,48(d, 1H), 4,86(m, 2H), 4,31(d, 2H), 3,97(s, 3H), 3,96(s, 3H), 3,95(s, 3H), 1,40(s, 3H), 1,39(s, 6H), y 1,37(s, 3H)

65

Paso 2: Preparación de 7-((hidrofosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadió gota a gota 7-((diisopropilfosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona (0,6 g, 1,18 mmoles) obtenida en el paso 1 a agua (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml), seguido por agitación a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron a presión reducida, se lavaron con agua y acetona y después se secaron para dar 0,21 g (rendimiento: 42%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,63(dd, 1H), 7,52(d, 1H), 7,09(d, 1H), 6,97(d, 1H), 6,77(s, 1H), 6,51(d, 1H), 4,26(d, 2H), 3,87(s, 3H), y 3,83(s, 6H)

Ejemplo 7: Preparación de 7-((hidroxiisopropilfosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron gota a gota 7-((diisopropilfosforil)-metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona (0,5 g, 0,99 mmoles, producida en el paso 1 del ejemplo 6) y azida de sodio (0,5 g, 7,69 mmoles) a N,N-dimetilformamida (20 ml) y se calentó a 100°C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, seguido por la separación de la fase orgánica de la fase acuosa. Se añadieron gota a gota 10 ml de ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa que se extrajo después con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y después se evaporó para dar 0,15 g (rendimiento: 33%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 7,61(dd, 1H), 7,50(d, 1H), 7,08(d, 1H), 6,97(d, 1H), 6,76(s, 1H), 6,52(d, 1H), 4,62(m, 1H), 4,36(d, 1H), 3,88(s, 3H), 3,87(s, 3H), 3,85(s, 3H), y 1,25(d, 6H)

Ejemplo 8: Preparación de 7-((aminosulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), sulfamida (0,27 g, 2,85 mmoles) y diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,18 mmoles) a 10 ml de diclorometano y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se enfrió a -20°C y se añadió a la misma hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (1,48 g, 2,85 mmoles, Aldrich) gota a gota, seguido por reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de completar la reacción, los sólidos resultantes se filtraron y destilaron a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 20:1 de diclorometano y metanol como eluyente, dando de esta manera 0,16 g (rendimiento: 13%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 13,16(s, 1H), 7,63(dd, 1H), 7,59(d, 1H), 6,84(d, 1H), 6,76(s, 1H), 6,52(d, 1H), 4,85(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,83(s, 3H), y 3,82(s, 3H)

Ejemplo 9: Preparación de 7-((metilsulfonilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (10 g, 25,9 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de 1-[(3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4,96 g, 25,9 mmoles, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (4,74 mg, 38,8 mmoles) a 300 ml de diclorometano y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota metanosulfonamida (4,92 g, 51,76 mmoles), seguido por reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de completar la reacción, los sólidos resultantes se filtraron y destilaron a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 30:1 de diclorometano y metanol como eluyente, dando de esta manera 2,15 g (rendimiento: 18%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 12,08(s, NH), 7,62(dd, 1H), 7,51(d, 1H), 7,10(d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,78(s, 1H), 6,56(d, 1H), 4,87(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,83(s, 3H), 3,78(s, 3H), y 3,29(s, 3H)

Ejemplo 10: Preparación de 7-((carbamilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de 1-[(3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,50 g, 2,59 mmoles, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (0,47 mg, 3,88 mmoles) a 300 ml de diclorometano y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota urea (0,17 g, 2,83 mmoles), seguido por reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de completar la reacción, los sólidos resultantes se filtraron y destilaron a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 30:1 de diclorometano y metanol como eluyente, dando de esta manera 0,17 g (rendimiento: 15%) del compuesto del título.

¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 10,29(s, NH), 7,62(d, 1H), 7,51(s, 1H), 7,09(d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,78(s, 1H), 6,57(d, 1H), 4,90(s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,83(s, 3H), y 3,78(s, 3H)

Ejemplo 11: Preparación de 7-((formilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

5 Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de 1-[(3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,50 g, 2,59 mmoles, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (0,47 mg, 3,88 mmoles) a 300 ml de diclorometano y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota formilamida (0,11 ml, 2,84 mmoles), seguido por reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de completar la reacción, los sólidos resultantes se filtraron y destilaron a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 30:1 de diclorometano y metanol como eluyente, dando de esta manera 0,18 g (rendimiento: 17%) del compuesto del título.

15 ¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 8,23(s, 1H), 8,0(s, NH), 7,65(dd, 1H), 7,52(d, 1H), 7,11(d, 1H), 7,02(d, 1H), 6,80(s, 1H), 6,61(d, 1H), 5,26(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,85(s, 3H), y 3,83(s, 3H)

Ejemplo 12: Preparación de 7-((acetilcarbamoil)metiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona

20 Se añadieron anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona (1 g, 2,59 mmoles, preparada según el método divulgado en la patente coreana No. KR447918 transmitida al presente solicitante, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Corea), clorhidrato de 1-[(3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,50 g, 2,59 mmoles, Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (0,47 mg, 3,88 mmoles) a 300 ml de diclorometano y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota acetamida (0,17 g, 2,84 mmoles), seguido por reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de completar la reacción, los sólidos resultantes se filtraron y destilaron a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un solvente mezcla 30:1 de diclorometano y metanol como eluyente, dando de esta manera 0,18 g (rendimiento: 17%) del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (Varian 400 MHz, DMSO-d₆): 8,23(s, 1H), 8,0(s, NH), 7,65(dd, 1H), 7,52(d, 1H), 7,11(d, 1H), 7,02(d, 1H), 6,80(s, 1H), 6,61(d, 1H), 5,26(s, 2H), 3,87(s, 3H), 3,85(s, 3H), y 3,83(s, 3H)

35 Para investigar los efectos beneficiosos de los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona obtenidos en los ejemplos anteriores y los monohidratos de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona en el síndrome del ojo seco, los compuestos anteriores se estudiaron sobre los efectos secretores de mucina en la línea de células de carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano y sobre los efectos terapéuticos en conejos inducidos con síndrome del ojo seco.

Ejemplo experimental 1: Efectos de los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona sobre la secreción de mucina

40 Para examinar los efector estimuladores de los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona según la presente invención sobre la secreción de mucina, se llevaron a cabo los siguientes experimentos *in vitro*.

45 Se sembraron 2×10⁵ células/pocillo de la línea de células de carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano NCI-H292 (ATCC, #CRL-1848) en una placa de 96 pocillos y se trataron con derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona a varias concentraciones de 0,16 a 100 µg/ml durante 24 horas. Después de ello, se midieron los niveles de secreción de mucina transmembrana MUC4 y mucina secretora MUC5AC representativas mediante enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). Los resultados así obtenidos se san en la tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

50 Efectos estimuladores de derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona sobre la secreción de mucina (% de aumento en la secreción de mucina frente a grupo control sin tratar)

Compuestos	Concentraciones (µg/ml)			
	0,8	4	20	100
Ejemplo 1	18,7	28,1	57,8	52,0
Ejemplo 3	2,2	6,6	10,4	15,8
Ejemplo 4	-	-	4,3	25,2
Ejemplo 5	43,9	45,4	35,4	70,9
Ejemplo 8	4,4	10,2	15,4	21,4
Ejemplo 9	9,7	15,9	37,4	43,3
Ejemplo 10	-	6,7	15,4	25,9
Ejemplo 12	15,2	13,6	20,5	30,2
monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona	24,8	39,1	52,5	75,9

A partir de los resultados e los resultados experimentales, se confirmó que los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona tienen efectos estimuladores sobre la secreción de mucina. Estos resultados sugieren que los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona de la presente invención fomentan la secreción de mucinas transmembrana y secretoras y por tanto se pueden usar eficazmente para el tratamiento del síndrome del ojo seco.

Ejemplo experimental 2: Efectos terapéuticos de los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona en el modelo de síndrome de ojo seco en conejo

Se asignaron aleatoriamente conejos macho New Zealand White (NZW) en dos grupos, cada uno consistía en 5 animales. Para inducir el síndrome de ojo seco, primero se disolvió N-acetilcisteína a una concentración del 20% en solución salina fisiológica. Después, el párpado inferior del conejo se separó ligeramente del globo para formar una forma de copa y la solución de N-acetilcisteína preparada anteriormente se instiló en el saco conjuntival seis veces cada 2 horas, lo que produjo el establecimiento de un modelo animal del síndrome del ojo seco. Se disolvieron los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona a una concentración del 0,5% en una solución de hidróxido de sodio 0,1 N que se tituló luego a pH 7,0 a 8,0 con ácido acético al 10%. A partir del día siguiente a la inducción del síndrome del ojo seco, los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona titulados se instilaron repetidamente en los sacos conjuntivales de los animales a una frecuencia de dosis de 4 veces/día (0,1 ml/cada vez) durante siete días consecutivos. Al día siguiente de la inducción del síndrome del ojo seco y tras completar el experimento se evaluó el grado de daño de la superficie ocular para calcular un índice de descenso del daño (%) usando el ensayo de rosa de bengala, y se analizó de forma cuantitativa la secreción de moco en la conjuntiva usando el ensayo de azul de alcian. Más específicamente respecto al ensayo con rosa de bengala, se dejaron caer 10 µl de una solución de rosa de bengala al 1% en los ojos de los animales, y se puntuaron la distribución e intensidad de la tinción de rosa de bengala según el método divulgado en Urashima *et al.*, Cornea, 23:613-9, 2004. Para el ensayo de azul de alcian, se cortaron las conjuntivas de los conejos, se pesaron y se tiñeron con una solución de azul de alcian al 0,1% durante 2 horas y después se lavaron con una solución de sacarosa 0,25 M. Después de la extracción con una solución de cloruro de magnesio 0,5 M, se midió la absorbancia a 605 nm. Los resultados así obtenidos se dan en la tabla 2, a continuación.

[Tabla 2]

Efectos terapéuticos de los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona en un modelo en conejo de síndrome de ojo seco

Compuestos	Ensayo con rosa de bengala	Ensayo con azul de alcian
	Índice de disminución de daño (%)	Absorbancia/g de tejido
Grupo animal normal	0,0±0,0	0,56±0,18
Grupo control vehículo	49,3±6,5	0,16±0,05
Ejemplo 4	83,8±4,6*	0,24±0,19*
Ejemplo 5	70,1±5,2*	0,32±0,09
Ejemplo 9	76,8±8,4*	0,35±0,13*
monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona	88,5±4,7*	0,38±0,08*

Los valores se dan como media ± DE

* Mostrado estadísticamente significativo comparado con el grupo control vehículo (p<0,05)

Como se puede ver de los resultados de la tabla 2, se confirmó que los grupos animales con administración de una solución de hidróxido de sodio 0,1 N después de la inducción del síndrome de ojo seco por N-acetilcisteína muestran secreción de moco conjuntival disminuida lo que produce la aparición de daño ocular, comparado con el grupo animal normal. Sin embargo, después de la instilación repetida de derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona durante 7 días, las conjuntivas de los grupos a los que se administró fármaco mostraron un aumento estadísticamente significativo en la cantidad de secreción de moco, comparados con el grupo control de vehículo. Además, el daño ocular también se inhibió significativamente en los grupos a los que se administraron derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona. Estos resultados representan que los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona de la presente invención se pueden usar eficazmente como un agente terapéutico para el tratamiento del síndrome de ojo seco debido a que tienen efectos estimuladores sobre la secreción de moco en la conjuntiva.

De aquí en adelante se ilustrará el ejemplo de preparación para un agente terapéutico de la presente invención.

Ejemplo de formulación 1: preparación farmacéutica oftálmica

Preparación de gotas para los ojos (1%)

3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 1..... 1 g
 Agente para ajustar el pH (NaOH)..... 0,11 g
 Agente para ajustar el pH (HCl)..... 0,0135 g

Conservante (cloruro de benzalconio)..... 0,01 g
Agente espesante (PVA)..... 1 g
Agente regulador de la presión osmótica (NaCl)..... 0,83 g
Solubilizante (agua estéril purificada)..... 100 ml

5

Los ingredientes enumerados anteriormente se mezclaron para preparar gotas oculares según se deseaba.

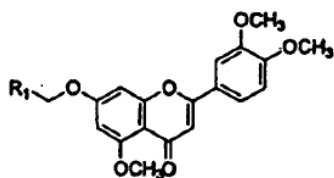
Aplicabilidad industrial

10

Como es aparente de la descripción anterior, la presente invención proporciona nuevos derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Debido a que tienen efectos notables sobre la estimulación de secreción de moco conjuntival e inhibición de daño de la superficie ocular, los derivados de 3',4',5-trimetoxi flavona son terapéutica y profilácticamente eficaces para el síndrome de ojo seco.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto derivado de 3',4',5-trimetoxi flavona representados por la fórmula 1:



(1)

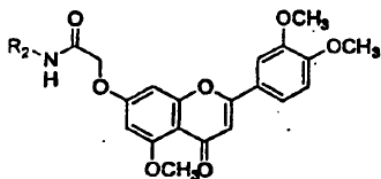
en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en tetrazolilo, carbamoilo, cianocarbamoilo, N-bencenosulfonilcarbamoilo, hidrofosforilo, hidroxisopropilfosforilo, aminosulfonilcarbamoilo, metilsulfonilcarbamoilo, carbamilcarbamoilo, formilcarbamoilo y acetilcarbamoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 sal de potasio de 7-(tetrazol-5-ilmetiloxi)-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(carbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(N-cianocarbamoil)-metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(N-bencenosulfonilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(hidrofosforil)-metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(hidroxisopropilfosforil)-metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(aminosulfonilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona;
 7-{{(metilsulfonilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(carbamilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona,
 7-{{(formilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona, y
 7{{(acetilcarbamoil)metiloxi}-3',4',5-trimetoxi flavona.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un metal alcalino básico seleccionado del grupo que consiste en Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y Zn²⁺.

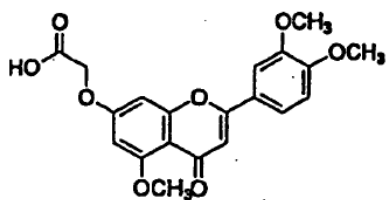
4. Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula 1-1':



(1-1')

en donde R₂ es hidrógeno, ciano becnosulfonilo, aminosulfonilo, metilsulfonilo, carbamilo, formilo o acetilo, que comprende:

i) condensar un anhídrido de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona de fórmula 2:

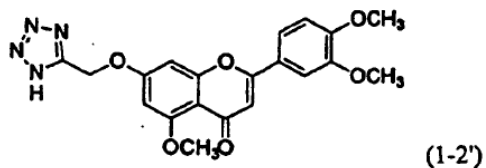


(2)

con R₂NH₂ (R₂ es como se define para la fórmula 1-1') para preparar un compuesto de fórmula 1-1'; y

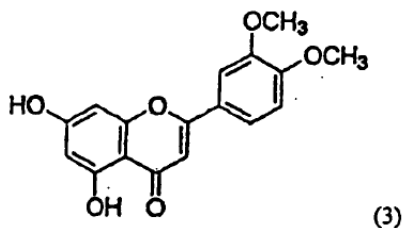
ii) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1-1' con un metal alcalino para preparar una sal del compuesto de fórmula 1-1'.

5. Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula 1-2':

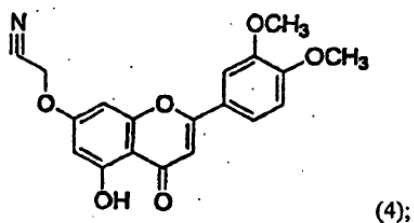


que comprende:

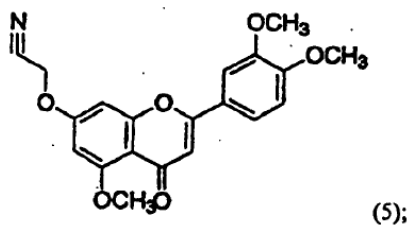
5 i) alquilar la posición 7-hidroxi de un compuesto de fórmula 3:



para preparar un compuesto de fórmula 4:



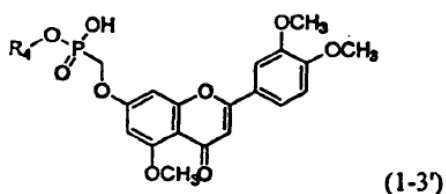
10 ii) metilar la posición 5-hidroxi del compuesto de fórmula 4 con una base y un reactivo metilante en presencia de un solvente aprótico para preparar un compuesto de fórmula 5:



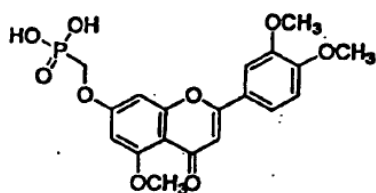
15 iii) ciclar el compuesto de fórmula 5 con azida de sodio en presencia de un solvente aprótico para preparar un compuesto de fórmula 1-2'; y

20 iv) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1-2' con un metal alcalino para preparar una sal del compuesto de fórmula 1-2'.

6. Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula 1-3':

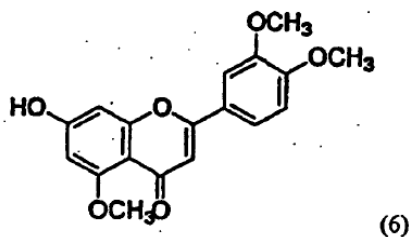


en donde R₄ es metilo, etilo o isopropilo, o por la fórmula 1-3'':

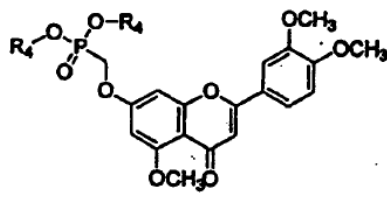


que comprende:

- 5 i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6:



con haluro de fosfonilo ((R₄O)₂POCH₂X: R₄ es como se ha definido para la fórmula 1-3' y X es cloro, bromo o yodo) para preparar un compuesto de fórmula 7:



- 10 en donde R₄ es como se ha definido para la fórmula 1-3' y

- 15 ii) calentar el compuesto de fórmula 7 con azida sódica en presencia de un solvente aprótico o agitar el compuesto de fórmula 7 a reflujo en una solución acuosa ácida para preparar un compuesto de fórmula 1-3' o 1-3''; y

iii) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1-3' o 1-3'' con un metal alcalino para preparar una sal del compuesto de fórmula 1-3' o 1-3''.

- 20 7. Una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco, que comprende un compuesto de fórmula 1 de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

- 25 8. Una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del síndrome del ojo seco, que comprende un monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona como principio activo.

9. Uso de un compuesto de fórmula 1 de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención y tratamiento del síndrome del ojo seco.

- 30 10. Uso de un monohidrato de 7-carboximetiloxi-3',4',5-trimetoxi flavona, para la preparación de un medicamento para la prevención y tratamiento del síndrome del ojo seco.