

AÑO 1958

Expediente núm.



245873

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

BRISTOL LABORATORIES INC., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en East Syracuse I., New York
calle de Thompson Road núm.

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AGENTES ANTIBAC
TERIANOS".

Nº 10414

Agente Sr. UNGRIA

2 45 873



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de
BRISTOL LABORATORIES INC., Entidad norteamericana, residente en
East Syracuse I - Thomson Road, New York (EE.UU.),

p o r

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AGENTES ANTIBACTERIANOS"

INVENTORES: Yvon Gaston Perron)
Henry Schmitz) de nacionalidad norteamericana.
William Joseph Gottstein)

PRIORIDAD: EE.UU. Ser. 702.833, del 2 de enero de 1958.

--oOo--

2 4 5 8 7 3

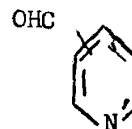
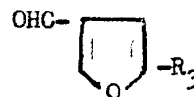
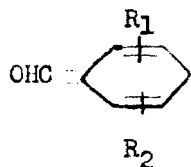


- Este invento se refiere a la preparación de un grupo novedoso de -
agentes antibacterianos derivados del antibiótico kanamicina. El antibió-
tico kanamicina es un antibiótico no tóxico que exhibe una patente activi-
dad contra las bacterias gram-positivas, las bacterias gram-negativas y
las micobacterias. En virtud de su potencia y de su amplio espectro resul-
ta útil como desinfectante general, en la medicina veterinaria para ata-
car la mastitis del ganado vacuno y en la medicina humana para la terapia
de la tuberculosis y también para infecciones tóxicas y sistémicas causa-
das por bacterias gram-positivas y gram-negativas. Como otros antibióti-
cos básicos, altamente solubles en agua, como la estreptomina y la neo-
micina, la kanamicina es malamente absorbida por administración oral y en
consecuencia es dada en forma parenteral cuando se la emplea en la tera-
pia de infecciones sistémicas. Desafortunadamente, la inyección de solu-
ciones de base o sulfato de kanamicina produce niveles sanguíneos de muy
corta duración; tales inyecciones deben ser dadas por lo tanto frecuente-
mente. Esto es simultáneamente causa de dolor y gastos para el paciente y
exige una frecuente atención del médico o de la enfermera, y es también
la causa de un cuadro de nivel sanguíneo inconveniente caracterizado por
picos y depresiones frecuentes.
- Se ha encontrado ahora que el procedimiento del presente invento
proporciona un grupo novedoso de agentes antibacterianos que dan elevados
niveles sanguíneos de kanamicina y los mantienen durante períodos de tiem-
po prolongados.
- Esta forma terapéutica mejorada de la kanamicina ha sido obtenida
por el presente invento, de acuerdo con el cual proporcionamos un proce-
dimiento que consiste en hacer reaccionar por lo menos cuatro moles de una
mono-aldehida aromática monocíclica con un mol de base de kanamicina en
un medio acuoso alcalino a una temperatura dentro de los límites de alre-
dedor de 0°C. y 100°C. y en separar al producto insoluble en agua.
- En una forma preferida del procedimiento, las mono-aldehidas aromá-

2 45 873



licas monocíclicas son elegidas entre las del grupo de aldehidas representadas por las siguientes fórmulas:



5.- en las cuales R₁ es hidrógeno, cloro, bromo, o un radical hidróxilo, alquilo inferior o alcóxilo inferior y R₂ hidrógeno, cloro, bromo, o un radical hidróxilo, alquilo inferior, alcóxilo inferior, nitro di(inferior) alquilamino, o, tomando junto con R₂, metilendióxido, y R₃ es hidrógeno, cloro, bromo, nitro y un radical alquilo inferior.

10.- Se prefiere también que el procedimiento del presente invento sea llevado a cabo en un disolvente acuoso; debe entenderse que la expresión "disolvente acuoso" incluye a mezclas de agua con disolventes miscibles con agua tales como los alcoholes alifáticos inferiores.

15.- Estos últimos son usados o utilizados frecuentemente para disolver a la aldehida utilizada como uno de los reactivos. La cantidad de aldehida (varia utilizada varia sobre una base molar de cuatro a diez veces la cantidad de kanamicina usada. La recuperación del producto insoluble en agua es llevada a cabo en la forma corriente, es decir, por decantación o por recolección por filtración. La reacción es llevada a cabo a un pH alcalino para asegurar la presencia de kanamicina en la forma de la base libre. De esta manera se utiliza una solución acuosa de la base libre de kanamicina que tiene un pH de alrededor de 10 ó de una solución acuosa de una sal de adición de ácido de kanamicina, por ej., sulfato de kanamicina, que ha sido ajustado a un pH de alrededor de 10 ó más alto, por ej. un pH de 10, 10,5 u

20.- mediante el agregado de una sal alcalina, tal como el hidróxido de sodio, que

30.-

245273



a la kanamicina a la forma de su base libre. Los productos del presente invento son convertidos de nuevo facilmente en kanamicina por medio de un ácido acuoso, por ejemplo el ácido sulfúrico o el ácido acético, preferentemente a un pH inferior a 4.

- 5.- Se obtendrá un entendimiento más comprensivo del presente invento - por referencia a los siguientes ejemplos que son de carácter ilustrativo y que de ningún modo constituyen la forma de realización exclusiva del invento.

EJEMPLO I

- 10.- A una solución agitada de 2 gramos de kanamicina en 15 mililitros de agua se le agregaron 3,5 gramos de salicilaldehida. Después de agitar durante 15 a 20 minutos más, se recogió por filtración la tetra-salicilideno kanamicina de color amarillo precipitada que se secó y se encontró que pesaba 4,8 gramos; se descomponía a mas de 165°C., reveló por ensayo de dilución en tubos de 340 mcg. de kanamicina/mgm. resultó insoluble en agua y soluble en hidróxido de sodio acuoso diluido y se descomponía en la presencia de ácidos.

Calculado para $C_{46}H_{52}N_4O_{15}$: C, 61,32; H, 5,83

Hallado C, 60,52; H, 5,96

20.-

EJEMPLO II

- 25.- A una solución de 11,4 gramos de kanamicina en 50 mililitros de agua se agregaron todo a la vez 6,80 gramos de anisaldehida en metanol, La mezcla resultante fué agitada durante 15 minutos mientras se producía una elevación de temperatura. Al dejarla reposar durante varias horas, la solución clara sedimentó un precipitado cristalino e incoloro de tetra-anisalaldehida-kanamicina que fue recogido por filtración, disuelto en metanol -- hirviente, tratado con carbón y filtrado. El filtrado caliente fue luego diluido con agua; después de dejada reposar durante toda una noche a temperatura ambiente, la solución depositó 7,5 gramos de un producto cristalino de color blanco que fundía a 193°-196°C. (dec.)

30.-

245873



Se repitió la preparación anterior utilizando 20 gramos de kanamicina en 100 mililitros de agua y 20 gramos de anisaldehida en 100 mililitros de metanol para obtener 28,5 gramos de tetra-p-metoxibenxilideno-kanamicina, punto de fusión: 193°-196°C. (dec.), resultando por bioensayo:

5.- Calculado por $C_{50}H_{60}N_4O_{15}$: C, 62,7; H, 6,27
Hallado: C, 62,6; H, 6,66

EJEMPLO III

10.- Se agregó gota a gota un exceso de salicilaldehida (22 gramos; 0,18 moles) a una solución agitada de kanamicina (18,6 gramos 0,4 moles) en 150 mililitros de agua. Después de agitar durante 45 minutos, la tetra-o-hidroxibenxilideno-kanamicina sólida y amarilla que se precipitó fue recogida por filtración, secada al aire, lavada con éter, secada otra vez y hallada de un peso de 34,5 gramos.

EJEMPLO IV

15.- A una solución de 11,4 gramos de kanamicina en 50 mililitros de agua se agregó, con agitación, una solución de 7,0 gramos de p-clorobenzaldehida en 50 mililitros de metanol. La temperatura de la solución se elevó alrededor de 40-50°C. y pronto se separó un precipitado aceitoso; después de rayado este aceite se cristalizó. Después de dejados reposar durante toda una noche a temperatura ambiente, los cristales crudos de este producto, tetra-p-clorobenzalideno kanamicina, fueron recogidos por filtración y disueltos en metanol caliente que había sido tratado con carbón, y filtrados. El filtrado caliente fue diluido con agua hasta que comenzó la cristalización. El producto cristalino blanco fue recogido por filtración, secado al vacío a 61°C durante 2 horas, y hallado de un peso de 5,5 gramos; se descomponía a 213-216°C. contenía 3,88% de agua y reveló por bioensayo 310 mcg de kanamicina/mgn.

25.- Calculado para $C_{46}H_{48}N_4O_{11}Cl_4$: C, 56,7; H, 4,96
Hallado por análisis (corregido para una humedad de 3,88%): C, 56,96
30.- 56,74%; H, 5,02, 4,73%.

245873



5.- Se repitió la preparación agregando una solución agitada de 20 gramos de kanamicina en agua (100 mililitros) a una solución de 14 gramos de p-clorobenzaldehida en 150 mililitros de alcohol isopropílico. Cuando se completó el agregado, la solución clara fue agitada durante 15 minutos, calentada hasta alrededor de 60°C. y diluida con 100 mililitros de agua. Después de dejarla reposar a temperatura ambiente, se precipitaron 22 gramos de un producto cristalino incoloro que se encontró que tenía un punto de descomposición de 213-216°C. después de su recristalización en metanol-agua.

10.-

EJEMPLO V

Mediante el procedimiento de los ejemplos 1 a 4, se prepararon también los siguientes derivados; tetra-p-dimetilaminobenzilideno-kanamicina, punto de fusión: 255-258°C., tetra-veratrilideno-kanamicina, punto de fusión: 173-175°C., dec., benzilideno-kanamicina punto de fusión: 235-237°C. dec., N, N', N'', N'''-tetra-2,4-diclorobenzilideno-kanamicina, N, N', N'', N'''-tetra-1-metilbenzilideno-kanamicina, N, N', N'', N'''-tetra-p-nitrobenzilideno-kanamicina.

15.-

EJEMPLO VI

Para producir los derivados insolubles en agua N, N', N'', N'''-tetra-2-piridincarboxilideno kanamicina, y N, N', N'', N'''-tetra-2-tiofeno-carbonilideno-kanamicina, se sigue el procedimiento del ejemplo 5, con la excepción de que la p-dimetilaminobenzaldehida (2-formilpiridina) o 2-tiofenocarboral (2-tiofencaldehida) 2-formiltiofeno), respectivamente, De la misma manera, se usan la 3-formilpiridina y la 4-formilpiridina para preparar los correspondientes isómeros.

20.-

25.-

EJEMPLO VII

Se preparan otros tetra-benzilidenos-kanamicina substituidos, insolubles en agua, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4 con la substitución de la p-clorobenzaldehida, por pesos iguales de 3,4-dimetilbenzaldehida, 5-cloro-2-hidroxibenzaldehida, 5-bromo-2-hidroxibenzaldehida, -

30.-

2 45873 2 45873 2



cinnamaldehida, 2,4-dihidroxibenzaldehida, 2-etoxibenzaldehida, 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehida, 4-etoxi-2-hidroxibenzaldehida, 3-hidroxibenzaldehida, 4-hidroxibenzaldehida, 2-metoxibenzaldehida, 3-nitrobenzaldehida, piperonal y 4-isopropilbenzaldehida, respectivamente.

5.-

EJEMPLO VIII

El agregado gota a gota de 10 gramos de furfuraldehida a una solución agitada de 10 gramos de kanamicina en 100 mililitros de agua, seguido por calentamiento en baño de vapor y agitación durante treinta minutos, produce la N,N',N'',N'''-tetra-furfurilideno-kanamicina insoluble en agua.

10.-

Utilizando un procedimiento similar, pueden prepararse derivados de furfurilideno substituidos, empleando, por ejemplo, 5-clorofurfural, 5-bromofurfural, 5-nitrofurfural o 5-metilfurfural como reactivo de partida. De la misma manera, se utilizan las correspondientes aldehidas isoméricas substituidas y no substituidas de las series 3-formilfuran y 3-formiltiofeno.

15.-

EJEMPLO IX

El procedimiento del presente invento puede ser utilizado para preparar tetra-p-clorobenzilideno-kanamicina, punto de fusión: 213-216°C. dec. y tetra-salicilideno-kanamicina, punto de fusión: 272-274°C. dec.

20.-

Hecha la descripción que antecede hemos de añadir que los detalles de realización de la idea expuesta pueden variar, sin que por ello cambie la esencia de la invención que es la que se desprende de los párrafos precedentes y la que se reivindica en la siguiente

N O T A

25.-

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos agentes antibacterianos, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una mono-aldehida aromática monocíclica con una base de kanamicina y en separar al producto insoluble en agua.

30.-

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracteri-

245873

378972

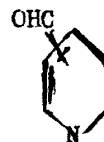
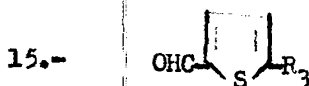
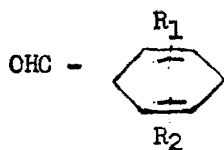


zado por el hecho de que el mismo es llevado a cabo en un medio acuoso alcalino.

5.- 3a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a o 2a, caracterizado por el hecho de que el mismo es llevado a cabo a una temperatura dentro de los límites de alrededor de 0°C y alrededor de 100°C.

10.- 4a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a, 2a o 3a, caracterizado por el hecho de que se usan por lo menos cuatro moles de la mono-aldehida por cada mol de la base de kanamicina.

10.- 5a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a a 4a, caracterizado por el hecho de que la mono-aldehida es uno de los compuestos representados por las fórmulas:



6a.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AGENTES ANTIBACTERIANOS".

20.- Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de ocho páginas escritas a máquina.

Madrid, 10 diciembre 1958

ALFONSO UNGRIA