

286 386 383



286383

PATENTE DE INVENCION
POR VEINTE AÑOS
EN ESPAÑA

Solicitada a favor de Recherche et Industrie Thérapeuti-
ques R.I.T., entidad belga, residente en GENVAL (Bélgica)
13, rue du Tilleul.

p o r

=;=;=;=;=;=;="NUEVOS AGENTES TERAPEUTICOS"=;=;=;=;=;=;
~~~~~

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

La presente invención se refiere a nuevos deri-  
vados de antibioticos basicos, siendo obtenidos dichos de  
rivados por alkylación reductiva de antibioticos básicos  
y con la adición de sales farmaceuticas y sales cuaterna-  
rias de amonio de los recientes N-alkylacionados derivados  
de antibioticos básicos.

5

Los terminos "antibioticos básicos" se refieren  
a compuestos antibioticos que comprenden en su formula  
fundamental, por lo menos un grupo de cicloaminoalcohol  
unido como minimo a un grupo amino azucar.

10

El termino "alkylación" (mas exactamente "N-al-  
kylación") se refiere a la introducción de sustitutos de



15

alkyl conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono inclusive, dicho alkyl siendo susceptible de ser sustituido. Algunos alkyles y sustitutos pueden ser representados por  $-CH_2-R$  o  $-CH_2-R'$  en los siguientes esquemas. Algunos sustitutos de las cadenas laterales del alkyl son, por ejemplo el aryl y grupos sustitutos de aryl, siendo la mitad de dichos sustitutos por ejemplo, el hidroxido, alcoxido inferior

20

(conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono), trifluorometilo, amino y grupos alkylaminos inferiores de la formula

$R_1-NH-$  o  $N-$  en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son del mismo o diferente grupo alkyl inferior (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono). Cuando la rama lateral de alkyl unida al

25

antibiotico b6sico contiene por lo menos dos atomos de carbono, otros posibles sustitutos para dicho alkyl son el hidroxido, alcoxido inferior (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono), ariloxido, trifluorometilo y grupos alkylaminos inferiores de la formula  $R_1-NH-$  o  $N-$  en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son del mismo o diferente grupo alkyl inferior (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono).

30

Ejemplos de dichos antibioticos basicos son neomicina, neamina, kanamicina, estreptom6cina, dihidroestreptom6cina, desoxiestreptom6cina, dihidrodesoxiestreptom6cina, zigomicina, catenulina, hidroximicina, paromomicina y aminosidina, los cinco ultimos antibioticos citados conteniendo en proporciones variables identicos componentes de acuerdo con la obra de Roger T. Schillings y Carl P. Schaffner (Agentes Antimicrobiales y Quimioterapia 1961, editada por la American Society for Microbiology, Detroit, Michigan, U.S.A., p. 274-285) y K.L. Rinehart Jr et al (J.A.C.S., 84, 3218-3220 (1962)).

35

40



Ha sido encontrado que los nuevos compuestos quimicos de esta invención estan exentos de toxicidad en los materiales iniciales y que estan completamente exentos de la potencia antibiotica de los materiales iniciales o presentan una potencia antibiotica muy reducida en comparación con los materiales iniciales. Ademas todos estos recientes compuestos presentan una significativa acción disminuidora del colesterol y mas generalmente en el nivel de suero lipido.

El termino antes empleado de "alkylación reductiva" se refiere a la introducción de grupos de alkyl por la reacción de aminas con compuestos carbonilicos, tales como aldehidos o ketones, en presencia de un agente reductor. Los aldehidos son preferibles en vista de su mejor reactividad. Varios procesos han sido descritos en la literatura quimica para obtener una alkylación reductiva. Un primer proceso consiste en usar el hidrogeno como agente reductor, ya sea como hidrogeno naciente de una combinación acido metal o mas preferentemente con hidrogeno gaseoso junto con un catalizador de hidrogenación. Un segundo tipo de proceso consiste en efectuar la reducción por medio de acido formico o un equivalente del mismo. Este segundo tipo de proceso es conocido bajo el nombre generico de "Leuckart reacción". Es obvio que el termino "Leuckart reacción", incluye las numerosas modificaciones del inicial proceso Leuckart.

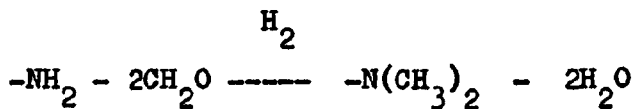
Los procesos para la alkylación reductiva de las aminas consiste en la adición del grupo amino en el grupo carbonilico de un aldehido o un ketone y la reducción del compuesto de adición o del compuesto de deshidratación.



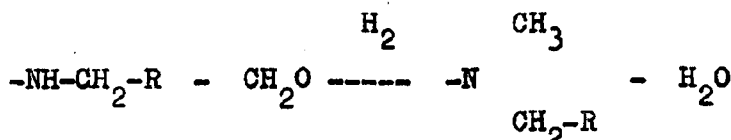


105 Cuando se usa formaldehido, el derivado de N-monometilo no puede ser aislado; las correspondientes reacciones son como sigue en las mismas condiciones operativas.

Tipo I



o



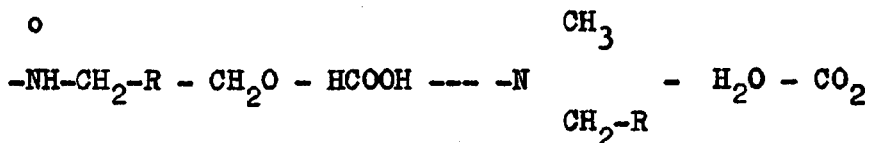
110

en las cuales R es el residuo de un alkyl o grupo sustituto de alkyl según ha sido definido .

Tipo II



o



115

120 en las cuales R es el residuo de un alkyl o grupo sustituto de alkyl según ha sido definido.

Es evidente de lo antes descrito, que la alky-lación reductiva puede afectar a todos o a uno solo de los grupos de amino presentes en la iniciación de anti-bioticos. De manera similar la alky-lación reductiva pue-de transformar cada grupo amino primario en un grupo ami-no secundario o terciario. Estas modificaciones constitu-yen diferentes formas de la presente invención.

125

Los compuestos N-alkylacionados de acuerdo con la presente invención son facilmente transformados en las correspondientes sales cuaternarias de amonio, usando me-todos bien conocidos en el oficio. Para tal fin, la reac-ción es llevada a cabo preferentemente en una temperatu-

130



135

ra de ambiente interior en un disolvente inerte como por ejemplo acetonitrilo. Dichas sales cuaternarias de amonio y su preparación están comprendidas como se comprende en el objeto de la presente invención.

140

Como ejemplos de sales cuaternarias de amonio farmacéuticamente aceptables se pueden citar cloro, bromo o metilato de yodo o etilato y cloro, benzilato de bromo o alilato y otros conocidos en el oficio.

145

Como ejemplos de sales aditivas farmacéuticamente aceptables podemos citar hidróclorido, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, oxalato, citrato, metanosulfonato, etano sulfonato y otros similares.

150

Productos de la presente invención han sido administrados por vía bucal durante varias semanas en dosis unitarias a seres humanos y animales. Durante los experimentos, una apreciable disminución de colesterol ha sido obtenida sin ningún rastro de toxicidad.

155

La dosis mínima diaria es de un gramo (como peso de base) para los seres humanos pero una dosis mucho mayor puede ser administrada. Las dosis preferibles están comprendidas entre 2 y 20 g. (como peso de base) al día.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por vía bucal usando cualquier forma farmacéutica conocida. Entre dichas formas están polvos, cápsulas, tabletas, jarabes y otras formas similares siendo la cápsula la forma preferida en la práctica.

160

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la presente invención sin que constituyan limitación alguna al objeto de la presente invención definida en las reivindicaciones.



Ejemplo 1

165

Neamina (7.1 g) se añade lentamente en una mezcla de 1 g. de ácido fórmico (98%) y 2.5 ml de agua. Luego se añade una mezcla de 15 g. de 35% de solución de formaldehído y 19 g. de ácido fórmico (98%) y la mezcla es agitada durante 3 horas. Ácido hidroclicórico (2 ml) es luego añadido siendo evaporado bajo presión reducida a una mitad de su volumen. Otra porción de 4 ml de ácido hidroclicórico con 5 ml de agua es añadido concentrando la mezcla bajo presión reducida. El residuo es tomado con una solución de 6 ml de ácido hidroclicórico con 25 ml de agua y la solución obtenida es evaporada y secada. Este residuo es juntado con agua y la solución obtenida evaporada.

170

175

El residuo es triturado con un pequeño volumen de etanol absoluto y por adición de éter, 11.55 g. de N-octametil neamina hidroclicórido es obtenido.

180

El producto obtenido es disuelto en 400 ml de agua (dioxido de carbono libre) y la solución es echada en una columna de 120 ml de Dowex 2 X 8 resina. La dilución es llevada a cabo con 2 l. de agua. La dilución es evaporada hasta su secado y el residuo es juntado con etanol absoluto el cual es luego evaporado. El residuo es disuelto en acetona caliente y por enfriamiento se obtienen, 4.63 g de N-octametil neamina, m.p. 202-204° C, / ( /<sub>D</sub> = - 91° ( = 1) (c = 1 en agua), / ( /<sub>D</sub> = - 98° ( = 1) (c = 1 en 2 N ácido sulfúrico).

185

190

Este producto está exento de la actividad antibiótica de la neamina inicial contra la Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

Cuando el N-octametil neamina es examinado por



195 papel cromatografico de Schleicher & Schüll N<sup>o</sup>. 2043 (pa  
pel lavado con acido) en el sistema n propanol/acido ace  
tico/piridina/agua 9:1:1:10 seguido de detección con nin  
hidrina, un punto azul-violeta con  $R_f = 0.60$  ( $\pm 0.03$ ) es  
obtenido. Bajo las mismas condiciones, la neamina inicial  
da un punto violeta-marrón con  $R_f = 0.42$  ( $\pm 0.03$ ).

200 El O-tetraacetilo-N-octametilo neamina es obte  
nido como sigue: N-octametilo neamina (3.10 g) es disuel  
to en 180 ml de anhídrido acetico y esta solución es man  
tenida durante 4 días a la temperatura. Luego es evapora  
do hasta su secado y el residuo es disuelto en 25 ml de  
205 benzeno el cual es despues evaporado. El residuo es extra  
ido con dos porciones de 100 ml de petroleo eter ( eb.  
40-60<sup>o</sup> C). Por enfriamiento de la solución, el O-tetra-  
acetilo-N-octametilo neamina es separado / ( /<sub>D</sub> = - 70<sup>o</sup>  
( $\pm 1$ ) (c = 1 en etanol absoluto), m.p. 144-146<sup>o</sup> C.

#### Ejemplo 2

210 Agua (180 ml) y 23 g. de 35% de solución de  
formaldehido son vertidos en una vasiija de hidrogenación  
y 9 g. de sulfato de neamina son disueltos en la mezcla.  
Oxido de platino (600 mg) es luego añadido y el conjunto  
es agitado durante 5 1/2 horas bajo una presión de hidro  
215 geno de 2 kg por centimetro cuadrado. Despues de esta re-  
acción, el hidrogeno residual es eliminado y el cataliza  
dor es retirado por filtración. Oxido de platino (600 mg)  
es de nuevo añadido y agitado bajo presión de hidrogeno  
de 2 kg por centimetro cuadrado. El hidrogeno residual es  
220 eliminado, el catalizador es retirado por filtración y el  
disolvente es evaporado bajo presión reducida.

El residuo es recubierto con etanol absoluto.



225

Despues de trituración, se obtiene una suspensión y la precipitación es filtrada y secada para obtener 10 g. de N-octametilo sulfato de neamina, m.p. (dec) ca. 225 a 235° C, / ( /<sub>D</sub> = - 60 (± 1) (c = 1 en agua) y / ( /<sub>D</sub> = - 60° (± 1) (c = 1 en acido sulfurico normal).

230

Despues de pasar por una columna de Dowex 2X8 de resina como se ha indicado en el ejemplo 1, es obtenido N-octametilo neamina, m.p. 204-206° C ( sin cambio despues de la adición del producto obtenido en el ejemplo 1), / ( /<sub>D</sub> = 91.5° (± 1) (c = 1 en agua).

#### Ejemplo 3

235

Acido acetico (15 ml) es vertido en una vasija de hidrogenación y neamina (0.300 g.) son disueltos en ella. Oxido de platino (50mg) y 5ml de 30 % de solución de formaldehido son añadidos y la mezcla es agitada durante 3 horas bajo una presión de 3 kg por cm<sup>2</sup>.

240

Despues de dicha reacción, el hidrogeno residual es eliminado, el catalizador es separado por filtración y el disolvente es evaporado bajo presión reducida.

245

El residuo es recogido con 15 ml de acido hidrociorico normal y la solución obtenida es concentrada bajo presión reducida en pequeño volumen. Por adición de etanol absoluto, N-octametilo neamina hidrociorido es obtenido. Este producto presenta las mismas características que los productos obtenidos en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 4

250

N-octametilo neamina (3 g) obtenido en el ejemplo 1 es disuelto en 850 ml acetnitrilo y 32 g de metilo yodico es añadido a temperatura interior. Los cristales se separan gradualmente. Despues de transcurrida una semana

25383



na, el producto intermedio es filtrado, los cristales son lavados con metileno clorido para producir 3.9 g de N-octametilo neamina metiodido, m.p. (dec) ca. 210-220° C.

255

Ejemplo 5

Acido acetico (60 ml) es vertido en una vasija de hidrogenación y 2.4 g de neomicina comercial -i.e. una mezcla de neomicina B y de un poco de neomicina C- es disuelta en ella. Se añade luego a esta solución 250 mg de oxido de platino y 5 ml de 30 % formaldehido en solución. La mezcla es agitada durante 3 horas bajo presión de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>.

260

Despues de evacuado el hidrogeno y filtrado el catalizador, el disolvente es evaporado bajo presión reducida. El residuo es recogido con un pequeño volumen de acido hidroclico normal, despues de adición de etanol, Siendo obtenido el hidroclicido de N-metilataada neomicina la cual es filtrada y secada.

265

El obtenido N-hidroclicido neomicina metilato esta exento de la actividad antibiotica de la neomicina inicial contra Escherrichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

270

Ejemplo 6

Agua (50 ml) es vertida en una vasija de hidrogenación y 3.6 g de neomicina comercial -i.e. una mezcla de neomicina B y un poco de neomicina C- es disuelta en ella. El pH de la solución es llevado entre 3 y 4 por adición de acido sulfurico (2N). Oxido de platino (200 mg) y 20 ml de 30 % de solución de formaldehido son añadidos y el producto intermedio es agitado durante 3 horas bajo presión de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>.

275

280

286383



285

290

Despues de la reaccion, el hidrogeno residual es evacuado y el catalizador es filtrado. El disolvente es evaporado bajo presion reducida y el residuo es recubierto con alcohol absoluto. Despues de su trituracion, se obtiene una suspension y el precipitado es filtrado y secado. El aislado N-sulfato neomicina metilato esta exento de actividad antibiotica del sulfato de neomicina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

#### Ejemplo 7

295

300

305

Agua (150 ml) es vertida en una vasija de hidrogenacion y 21.6 g de sulfato de neomicina comercial -i.e. una mezcla de neomicina B y algo de neomicina C, / ( /<sub>D</sub> = - 55° (= 1) (c = 1 en agua)- es disuelto en ella. Oxido de platino (600 mg) y 60 ml de 30 % de solucion de formaldehido son añadidos y el producto intermedio es agitado durante 4 1/2 horas bajo presion de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>. Despues de esta reaccion, el hidrogeno residual es eliminado y el catalizador es separado por filtracion. Oxido de platino (600 mg) es de nuevo añadido y agitado durante 6 horas bajo presion de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>. El hidrogeno residual es despues eliminado, el catalizador es retirado por filtracion y el disolvente es evaporado bajo presion reducida. |

310

El residuo es recubierto con etanol absoluto. Despues de triturado se obtiene una suspension y el precipitado es filtrado bien lavado con metanol y secado para producir 24.1 g. de N-sulfato neomicina metilato / ( /<sub>D</sub> = - 44° (= 1) (c = 1 en agua). Este producto esta exento de la actividad antibiotica del material inicial

286383



como lo era el producto obtenido en el ejemplo 6.

315

El producto obtenido es disuelto en 1 l. de agua (dioxido carbono libre) y la solución es vertida en una columna de 200 ml de Dowex 2 X 8 resina. La dilución es proseguida con un litro de agua. La dilución es evaporado y secada y el residuo es juntado a etanol absoluto el cual es despues evaporado. El residuo es disuelto en

320

acetona caliente y por enfriamiento se obtiene, N-metilato neomicina / (  $n_D^{20} = -68^{\circ}$  ( $\pm 1$ ) (c = en agua). Este producto esta exento de la actividad antibiotica del sulfato de neomicina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

325

Cuando N-metilato neomicina es examinado con papel cromatografico de Schleicher & Schüll N<sup>o</sup>. 2043 (papel lavado con acido) en el sistema n propanol/ acido acetico/ piridina/agua 9:1:1:10 seguido por detección con ninhidrina, un punto azul-gris con  $R_f = 0.51$  ( $\pm 0.03$ ) es obtenido. Bajo las mismas condiciones, la neomicina inicial base da un punto violeta-marrón con  $R_f = 0.35$  ( $\pm 0.03$ ).

330

#### Ejemplo 8

Agua (150 ml) es vertida en una vasija de hidrogenación y 10.8 g de sulfato de neomicina comercial -i.e. una mezcla de neomicina B y algo de neomicina C- es disuelta en ella. Luego se añade a esta solución 30 ml de 35 % de solución de formaldehido y 4 g de 10 % de paladio en carbón de leña. El producto intermedio es agitado durante 2 horas bajo presión de hidrogeno de 2 kg por cm<sup>2</sup>.

335

Despues de la reacción, el hidrogeno residual es eliminado, el catalizador es retirado por filtración y el disolvente es evaporado bajo presión reducida.

340



345

El residuo es recubierto con etanol absoluto. Despues de triturado se obtiene una suspensión y el precipitado es filtrado, bien lavado con metanol y secado para producir 10 g de N-sulfato neomicina metilato exento de la actividad antibiotica del sulfato de neomicina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

350

Ejemplo 9

355

Agua (180 ml) y 23 g de 35 % de solución de formaldehido son vertidos en una vasiija de hidrogenación y 10 g de sulfato de kanamicina comercial son disueltos en la mezcla. Oxido de platino (600 mg) es añadido y luego agitado durante 4 horas bajo presión de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>. Despues de la reacción el hidrogeno residual es eliminado y el catalizador es retirado por filtración.

360

Oxido de platino (600 mg) es de nuevo añadido y el producto intermedio agitado tambien bajo presión de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>. El hidrogeno residual es luego eliminado, el catalizador es separado por filtración y el disolvente es evaporado bajo presión reducida.

365

El residuo es recubierto con etanol absoluto. Despues de triturado se obtiene una suspensión y el precipitado es filtrado y secado para producir N-sulfato kanamicina metilato. Este producto esta exento de la actividad antibiotica del sulfato de kanamicina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

370

El producto obtenido es disuelto en 400 ml de agua (dioxido de carbono libre) y la solución es vertida en una columna de 120 ml de Dowex 2 X 8 de resina. La di-

53383



lución es efectuada con 500 ml de agua. La dilución es evaporada y secada y el residuo es juntado con etanol absoluto y luego evaporado. El residuo es disuelto en acetona caliente y N-kanamicina metilato es obtenida por enfriamiento.

Cuando N-kanamicina metilato es examinada por papel cromatografica de Schleicher & Schüll Nº. 2043 (papel lavado con acido) en el sistema n propanol/ acido acetico/piridina/agua 9:1:1:10 seguido de detección con ninhidrina, un punto con  $R_f = 0.48$  ( $\pm 0.03$ ) es obtenido. Bajo las mismas condiciones, con la kanamicina inicial (base) un punto con  $R_f = 0.42$  ( $\pm 0.03$ ) es obtenido

#### Ejemplo 10

Siguiendo el metodo descrito en el ejemplo 7 pero empleando 21.6 g de sulfato de paromomicina en vez de los 21.6 g de sulfato neomicina alli especificados, se obtiene N-sulfato paromomicina metilato y N- paromomicina metilato base libre. Ambos productos estan exentos de la actividad antibiotica del sulfato de paromomicina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

#### Ejemplo 11

Una solución de 1.61 g de neamina en 25 ml de agua es vertida en una vasija de hidrogenación. Se añade luego 2.6 g de acetaldehido y 400 mg de oxido de platino. La mezcla es agitada durante 3 horas bajo presión de hidrogeno de 3 kg por  $cm^2$ .

Despues de la reacción, el hidrogeno residual es evacuado y el catalizador filtrado. El filtraje es ajustado a pH 2.5 con N acido hidroclico y el disolver

3383



405

te es evaporado y secado. El residuo es tomado con un pequeño volumen de etanol absoluto luego filtrado y se le añade eter. De esta forma se obtiene un precipitado el cual es filtrado y secado para producir 2.620 g de N-hidroclorido neamina etilato. Este producto esta exento de la actividad antibiotica de la neamina inicial contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P).

410

Cuando N- hidroclorido neamina etilato y la neamina (hidroclorido) inicial son examinados por el papel cromatografico de Schleicher & Schüll N<sup>o</sup>. 2043 (papel lavado con acido) en el sistema n propanol/acido acetico/ piridina/agua 9:1:1:10, seguido de detección con ninhidrina, los valores  $R_f$  y los colores de los puntos son diferentes.

415

#### Ejemplo 12

420

Neamina (6.44 g) y isobutiraldehido (5.9 g) son disueltos en 20 ml de etanol y 500 mg de oxido de platino es añadido a la solución. La mezcla es agitada durante 3 horas bajo presión de hidrogeno de 3 kg por cm<sup>2</sup>.

425

Despues de la reacción, el hidrogeno residual es evacuado y el catalizador es filtrado. El filtraje es ajustado a pH 2.5 con N acido hidroclorico y el disolvente es evaporado y secado. El residuo es tomado con un pequeño volumen de etanol absoluto. De esta forma se obtiene un precipitado el cual es filtrado y secado para producir N-hidroclorido neamina isobutilato.

430

Contra Escherichia coli y Micrococcus pyogenes var. aureus (ATCC 6538P), la actividad antibiotica de N-hidroclorido neamina isobutilato es inferior a la de la



neamina inicial.

435

Cuando N- hidrocloreto neamina isobutilato y la neamina (hidrocloreto) inicial son examinados al papel cromatografico de Schleicher & Schülll Nº. 2043 (papel lavado con acido) en el sistema n propanol/acido acetico/ piridina/agua 9:1:1:10 seguido de deteccion con ninhidrina, los valores R<sub>f</sub> y los colores de los puntos son diferentes.

440

Ejemplo 13

Los siguientes derivados son preparados por alkylation reductiva de neomicina con los citados aldehidos de acuerdo con los procedimientos descritos. Los derivados correspondientes de los otros antibioticos basicos pueden ser preparados como se comprende de igual forma.

445

Aldehido

Derivado neomicina

glicolaldehido

N-2-hidroxietyl

metoxiacetaldehido

N-2-metoxietyl

450

o(-ctoxipropionaldehido

N-2-etoxipropil

monometilaminoacetaldehido

N-2-monometilaminoetyl

dimetilaminoacetaldehido

N-2-dimetilaminoetyl

metiletilaminoacetaldehido

N-2-metiletilaminoetyl

benzaldehido

N-benzil

455

fenilacetaldehido

N-2-feniletilyl

fenoxiacetaldehido

N-2-fenoxietyl

o.metoxibenzaldehido .

N-o.metoxibenzil

p.trifluorometilbenzaldehido

N-p.trifluorometilbenzil

p.aminobenzaldehido

N-p.aminobenzil

460

p.metilaminobenzaldehido

N-p.metilaminobenzil

p.dimetilaminobenzaldehido

N-p.dimetilaminobenzil



Ejemplo 14

|     | <u>Ingredientes</u>          | <u>mg/ capsula</u> |
|-----|------------------------------|--------------------|
| 465 | N-sulfato neomicina metilato | 500                |
|     | Estearato de magnesio        | 20                 |

Los citados ingredientes son totalmente mezclados y filtrados a traves de una pantalla ASTM n°. 50 en una capsula de No. 0 de gelatina dura, el volumen siendo eventualmente ajustado con lactosa u otro ingrediente inerte clasico conocido en el oficio.

470

Estas capsulas son administradas diariamente por via bucal a personas hipercolesterolemicas. La administracion de N-neomicina metilato puede ser llevada a cabo conjuntamente con otras formas de terapia para la hipercolesterolemia, tales como eliminacion de la grasa mediante dieta por ejemplo.

475

Se comprende que la indicada posologia, asi como la duracion del tratamiento, pueden variar de un caso a otro de acuerdo con el grado de hipercolesterolemia y del paciente individual.

480

Ejemplo 15

N-sulfato kanamicina metilato o sulfato neamina es usado en vez de sulfato neomicina metilato indicado en el ejemplo 13.

485

Ejemplo 16

|     | <u>Ingredientes</u>               | <u>mg/tableta</u> |
|-----|-----------------------------------|-------------------|
|     | N-sulfato neomicina metilato      | 500               |
|     | Fosfato calcico anhidro, dibasico | 150               |
| 490 | Kaolin                            | 100               |
|     | Almidon                           | 50                |
|     | Talco                             | 50                |



495

El N-sulfato neomicina metilato, el fosfato calcico anhidro dibasico, el kaolin, 60 % del total de almidón y 40 % del total de talco son perfectamente mezclados y la mezcla es comprimida en tabletas. Las tabletas son luego sedimentadas y pasadas a través de una pantalla ASTM No. 14.

500

Los granulos obtenidos son luego completamente mezclados con las cantidades restantes de almidón y talco y la mezcla es comprimida en tabletas.

N O T A  
= = = =

505

Los puntos nuevos que se presentan para su reivindicación en la presente Patente de Invención son:

510

1ª.- Nuevos agentes terapeuticos, caracterizados por comprender N-alkyl inferior derivado de antibioticos basicos, dicho alkyl estando comprendido en el grupo directo y ramificado del grupo alkyl y de grupos sustitutos de alkyl conteniendo en su mitad de alkyl desde 1 a 5 atomos de carbono inclusive y estando comprendidos dichos antibioticos basicos en la clase consistente en compuestos antibioticos que presentan en su formula fundamental por lo menos un grupo cicloaminoalcohol enlazado a un grupo amino azucar, como minimo y a una adición de sales farmaceuticas y de sales cuaternarias de amonio de dicho N-alkyl inferior derivado de antibioticos basicos.

515

520

2ª.- Nuevos agentes terapeuticos según la reivindicación anterior, en los cuales los sustitutos de las cadenas laterales de alkyl son seleccionados en la clase consistente en los grupos de aryl y sustitutos de aryl, los sustitutos de dichos grupos aryl siendo seleccionados en la clase consistente en hidroxido, alkyloxido (conten-



525

niendo desde 1 a 5 atomos de carbono), trifluorometilo, amino y grupos inferiores de alkylamino de la formula  $R_1$ -NH- y  $R_2$  N- en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son grupos inferiores de alkyl (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono).

530

3ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, en los cuales dichos grupos de alkyl contienen por lo menos 2 atomos de carbono y en los cuales los sustitutos de dichas cadenas laterales de alkyl son seleccionadas en el grupo consistente en hidroxido, alcoxido inferior (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono), aryloxido, trifluorometilo y grupos inferiores alkylamino de la formula  $R_1$ -NH- y  $R_2$  N- en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son grupos inferiores de alkyl (conteniendo desde 1 a 5 atomos de carbono).

535

540

4ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, en los cuales los antibioticos basicos estan comprendidos en la clase consistente en neomicina, neamina, kanamicina estreptomycin, dihidroestreptomycin, desoxiestreptomycin, dihidrodesoxiestreptomycin, zigomicina, catenulina, hidroximicina, paromomicina y aminosidina.

545

5ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, en los cuales los antibioticos basicos estan comprendidos en los grupos consistentes de neomicina, neamina, kanamicina y paromomicina.

550

6ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados por comprender N-metilato neaminas, N-octametilneamina, N-etilato neaminas, N-isobutilato neaminas, N-metilato neomicinas, N-metilato kanamicinas y N-metilato paromomicinas.

283333



555

7<sup>a</sup>.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores caracterizados por comprender un proceso para la preparación de N-alkyl inferior derivados de antibioticos basicos y consistiendo en la alkylation reductiva de dichos antibioticos basicos.

560

8<sup>a</sup>.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el proceso de la reivindicación 7<sup>a</sup>. la alkylation reductiva se efectua por reacción de uno de dichos antibioticos basicos con un compuesto de la clase comprendiendo aldehidos y ketonas en presencia de un agente reductivo.

565

9<sup>a</sup>.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque en el proceso de la reivindicación 7<sup>a</sup>. dicha alkylation reductiva es efectuada por reacción de uno de dichos antibioticos basicos con un compuesto de la clase comprendiendo aldehidos y ketonas en presencia de un agente reductivo de la clase consistente en acido formico y sus equivalentes funcionales.

570

10<sup>a</sup>.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque en el proceso de la reivindicación 7<sup>a</sup>. dicha alkylation reductiva es efectuada por reacción de uno de dichos antibioticos basicos con un compuesto de la clase comprendiendo aldehidos y ketonas en presencia de hidrogeno junto con un catalizador de hidrogenación.

575

580

11<sup>a</sup>.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque en el proceso de la reivindicación 10<sup>a</sup>. el catalizador de hidrogenación esta comprendido en la clase consistente en oxido

2 863 83



de platino, paladio y niquel.

585

12ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados por comprender una composición farmaceutica que contiene en dosis unitaria por lo menos un compuesto de los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1ª. a 6ª.

590

13ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el proceso para disminuir el nivel de colesterol en personas y animales hipercolesterolemicos, comprende la administración en forma de dosis unitarias a dichos humanos y animales por lo menos de un compuesto de los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1ª. a 6ª.

595

14ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque en el proceso de la reivindicación 13ª. la administración citada se efectua por vía bucal a los seres humanos en una dosis diaria comprendida entre 1 y 20 g. de dicho N-alkyl inferior derivado de antibiotico basico,,dicha dosis siendo calculada en peso, en relación con el compuesto.

600

15ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por comprender un N- alkyl inferior derivado de antibioticos basicos tal como substancialmente ha sido descrita en los ejemplos.

605

16ª.- Nuevos agentes terapeuticos según las reivindicaciones anteriores, caracterizados por comprender un proceso para producir N-alkyl inferior derivado de antibioticos basicos tal como substancialmente ha sido descrito en los ejemplos.

610

2 863 83



17ª.- "NUEVOS AGENTES TERAPEUTICOS", de conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente Memoria Descriptiva.

Esta Memoria consta de VEINTIDOS hojas mecanografiadas por una sola cara a doble espacio en 614 líneas.

Madrid, 25 de Marzo de 1.963

Por autorización de la interesada.

*[Handwritten signature]*