

327030

PATENTE DE INVENCION

S. 396.



327030

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre:

"METODO PARA PREPARAR LOS DERIVADOS SOLUBLES EN AGUA
DE LOS GRUPOS AMINO LIBRES CONTENIENDO ANTIBIOTICOS".

Solicitante: ETABLISSEMENTS SEPREM, entidad del
Principado del Liechtenstein,
residente en: 33, Hauptstrasse,
VADUZ, Liechtenstein.



327030

"Método para preparar los derivados solubles en agua de los grupos amino libres conteniendo antibióticos."

Nosotros, Establecimiento Seprem, Corporación Jurídica de Liechtenstein, Hauptstrasse 33, Vaduz (Liechtenstein), anunciamos por la presente esta invención para ser descrita en la siguiente relación:-

327030



La presente invención se refiere al método para preparar los nuevos derivados solubles en agua de grupos amino o aminados libres conteniendo antibióticos.

5. El método se caracterizan por el hecho de que por lo menos una parte de dichos grupos amino libres vienen condensados con aldosas.

10. Se ha verificado que los residuos de aldosas engendran un bloqueo de los grupos amino de la molécula del antibiótico; esta modificación de toda la molécula ejerce una influencia tanto en lo que se refiere al proceso de absorción y tolerabilidad, como a la actividad terapéutica de los componentes.

15. Efectivamente, la hidrólisis de los glucosidoderivados se realiza paulatinamente en el organismo, creando así las condiciones que hacen con que los nuevos derivados, de acuerdo con la invención, puedan ser absorbidos gradual y lentamente, de suerte que su acción terapéutica esté retardada y continúe por tiempo más prolongado.

20. El método se basea sobre la bien conocida propiedad de los grupos amino de reaccionar con grupos carbonilos (en particular los grupos aldehídicos) que dan las bases correspondientes de Schiff.

327030 21 MAY 1953



Algunos azucares con grupos aldehídos o aldehídicos terminales reaccionan con aminas y componentes orgánicos conteniendo grupos amino libres, lo que dá componentes de estructuras estrechamente relacionadas con bases de Schiff.

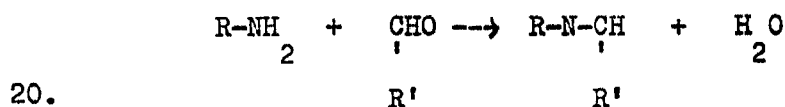
5. Según este principio fundamental, se ha verificado que algunas aldosas reaccionan con grupos amino libres de componentes antibióticos.

10. Las polimixinas son peptidos básicos cíclicos en las cuales la presencia de ácido α, β -diaminobutírico suministran grupos amino libres.

Estes grupos amino libres pueden ser acetilados y reaccionan con FDNP (fluordinitrofenilo), dando DNP-derivados.

15. La presente invención se basea sobre el descubrimiento de que los grupos amino libres de polimixinas pueden reaccionar con grupos aldehídos de algunas aldosas bajo eliminación de agua, formando nuevos componentes altamente hidroxilados.

La más simple ecuación general de dicha reacción reza como sigue:



donde R es la molécula antibiótica (como polimixinas o conteniendo un grupo amino libre, como cicloserina) y R' es cualquier residuo añadido a un grupo aldehído que produce una aldosa.

327030

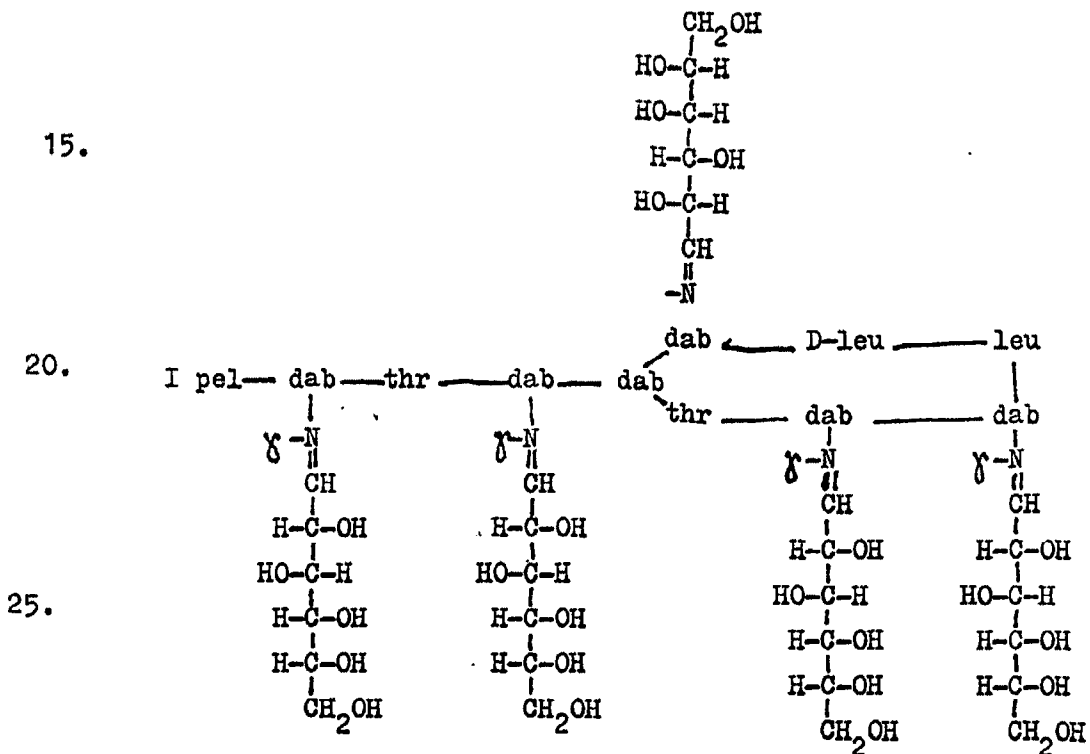


Los antibióticos polipeptídicos aptos a reaccionar de este modo son polimixinas, incluyendo colistina, tirotricina, bacitracina.

5. Entre los antibióticos no polipeptídicos conteniendo grupos aminos libres, se ha verificado que la cicloserina reacciona de la misma manera.

Entre las aldosas que reaccionan de suerte a dar los productos deseados, hay la arabinosa, xilosa, ribosa; para las hexosas; glucosa y manosa; para las poliosas: maltosa.

10. En el caso específico de la colistina y glucosa, por ejemplo, el esquema general de la reacción es como sigue:



327030



La susodicha estructura de la colistina es la propuesta por Suzuki y otros, y aceptada por lo común como colistina A, principal componente de la colistina comercial.

5. El producto obtenido de la reacción es en efecto una mezcla de mono-, di-, tri-, tetra- y pentaglucoSIDOCOLISTINA.

La presencia de los grupos hidroxil distribuidos estadísticamente sobre la molécula de los antibióticos confiere al producto solubilidad en agua y lo hace apto para ser utilizado en vez de metansulfonatos o varias sales minerales.

10. Las pruebas biológicas preliminares abrigan alguna esperanza acerca de propiedades particulares pudiendo ser relacionadas con la molécula modificada, debido a la presencia de residuos glucosídicos.

15. Los métodos siguientes fueron llevados a cabo para obtener los productos que nos ocupan.

En algunos casos, las sales de los antibióticos descritos pueden utilizarse como materiales de partida o puesta en marcha.

EJEMPLO I

20. Se disuelve en agua (2000/ml) sulfato de colistina (141,5 gr.- 1 mol.).

Se adiciona lentamente una solución acuosa saturada de hidróxido de bario hasta obtener una solución de pH 8.5.

Se filtra el sulfato de bario y adiciona glucosa (90 gr.- 1 mol.) a la solución.

25. Se calienta el todo bajo reflujo durante 1 h.

En seguida, se evapora la solución en vacío hasta que se obtenga un residuo sólido seco.

Se disuelve el residuo en etanol y precipita con éter. Se filtra el producto amorfo blanco.

327030



- Las sales se disuelven en agua y, con regulación apropiada del pH, se precipitan las bases libres, utilizando los sulfatos de los antedichos antibióticos, la regulación del pH se hace con solución saturada de hidróxido de bario; después de la filtración, se adiciona el azúcar a la solución de la base libre. se agita y hierve la mezcla.
- 5.

En seguida, se secala mezcla, se disuelve el residuo en alcohol y precipita con éter.

- Los productos arriba citados pueden también prepararse partiendo de las bases libres de dichos antibióticos.
- 10.

EJEMPLO II

Se vierte glucosa (gr.90 - 5 mol.) en 300 ml de metanol.

- Se adiciona la base libre de colistina (gr.116,9 - 1 mol.) y calienta el todo bajo reflujo durante 1 h.
- 15.

Se filtra la mezcla y adiciona éter a la solución.

Se precipita el producto amorfo blanco y lo seca en vacío.

- Las bases correspondientes se tratan con alcohol etílico o metílico y reaccionan bajo reflujo con azúcar apropiado (con un catalizador) hasta que se obtenga una solución completa.
- 20.

También en este caso, se seca la mezcla, la disuelve en alcohol y precipita, diluyendo con éter.

327030

- 7 -



- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 21 de Mayo de 1965, bajo el número 21.749/65, acogiéndose, por
10. lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "METODO PARA PREPARAR LOS DERIVADOS SOLUBLES EN AGUA DE LOS GRUPOS AMINO LIBRES
15. CONTENIENDO ANTIBIOTICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

327030



SE REIVINDICAN

21 MAY. 1966

1. Método para preparar los derivados solubles en agua de grupos amino libres conteniendo antibióticos en el cual por lo menos una parte de dichos grupos amino libres conteniendo antibióticos se condensan con aldosas.
- 5.
2. Método según reivindicación 1, en el cual se empieza a partir de las sales ácidas de dichos antibióticos en solución acuosa.
3. Método según reivindicación 1, en el cual se empieza a partir las sales ácidas orgánicas de dichos antibióticos en solución acuosa.
- 10.
4. Método según reivindicación 1, en el cual la aldosa utilizada es manosa.
5. Método según reivindicación 1, en el cual la aldosa utilizada es arabinosa.
- 15.
6. Método según reivindicación 1, en el cual la aldosa utilizada es xilosa.
7. Método según reivindicación 1, en el cual la aldosa utilizada es ribosa.

327030



1966

8. Método según reivindicación 1, en el cual la aldosa utilizada es maltosa.
9. Método según reivindicación 1, en el cual el antibiótico utilizada es polimixina.
5. 10. Método según reivindicaciones 1 y 9, en las cuales la polimixina utilizada es colistina.
11. Método según reivindicaciones 1 y 9, en las cuales la polimixina utilizada es tirotricina.
12. Método según reivindicaciones 1 y 9, en las cuales la polimixina utilizada es bacitracina.
- 10.
13. Método según reivindicación 1, en la cual el antibiótico utilizada es cicloserina.
14. Método para preparar los derivados solubles en agua de los grupos amino libres conteniendo antibióticos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

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

Madrid, 21 MAY. 1966

ETABLISSEMENTS SEPREM,

J. GOMEZ FOCED Y MODEST
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO