

342199



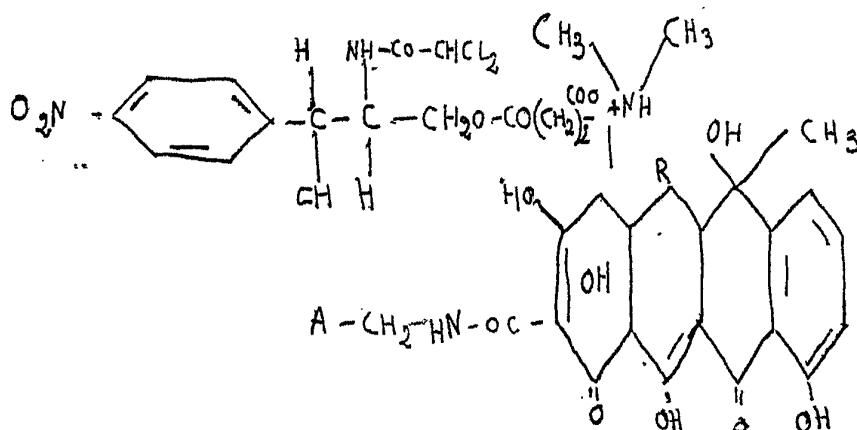
MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA
PATENTE DE INTRODUCCION

Por VEINTE AÑOS, a favor de D. Silvio Bottoli de nacionalidad Italiana, con domicilio en Italia calle de Via Dei Loredan, 5 (Milano) por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA ".

El presente invento se refiere a compuestos no tóxicos, muy solubles en agua, terapéuticamente activos, a los procedimientos farmacéuticos en que están contenidos.

5. Los compuestos según el invento tiene especialmente la formula general siguiente.



10. en la cual A es un grupo amino primario o secundario, alifático o heterocíclico especialmente el grupo didibencilamino o pirrolidino: R es un átomo H o un grupo CH.

15. Estos compuestos son derivados de la salificación del carboxilo libre semi-éster succínico del D-(-)Treo -2- dicloroacetamino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol con 4 dimetilamino-1,4,4^a,5^a.6.11.12^a-octahidro-3,6,10,12,12^a-pentahidroxi (o 3,5,6,10,12^a hexahidroxi)-6 metil-1.11 dioxi-2-naftacenocarboxia idometilaminas.

20. Los compuestos correspondientes al invento pueden obtenerse mediante procedimientos de preparación diferentes.

El procedimiento más sencillo consiste en salificar el carboxilo libre del semi-éster succínico del D-(-)treo-2-dicloro-acetamido-1-p-ni-



25. trofenil 1,3, propanodiol con los N'-amino-metilnafta cenocarboxiamidas según la formula reproducida anteriormente, obtenidos por separado, trabajando en agua o en un disolvente organico.

30. Alternativamente estas sales pueden obtenerse mediante doble cambio entre una sal soluble del semiester succinico del nitrofenil-amido-propanodiol(sal de sodio, por ejemplo) de las N' naftacenocarboxiamidas.

35. Finalmente, otro procedimiento consiste en tratar directamente las N'-amino-metil-naftacenocarboxiamidas en un disolvente anhídrido con formaldehído, gaseoso o paraformaldehído y añadir la mina, añadiendo una vez acabada la aminometelación y en el mismo medio de reacción el semi-succinatode nitrofenil-midopropanodiol.

EJEMPLO 1.-

45. Se disuelsen 10,50 gr. de 4 dimetilamino-1,4,4^a,5,5^a 6,11,12^a-octahidro-3,6,10,12,12^a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxi-2-naftacenocarboxiamido-metil-pirrolidina (0.02 moles) en 100 ml de agua destilada y agitando energicamente, se añade poco a poco 8,46(0,02 moles) de semi-ester succinico del D-(-) treo-2-dicloroscetamido-1-p-nitrofenil 1,3 propanodiel, a medida que el producto que se ha añadido va pasando a la solución.

50. La solución clara que se ha obtenido se puede decolorar con carbón y liofilizar a continuación si resulta necesario.

55. El producto obtenido se presenta bajo forma de un polvo amarillo claro, muy soluble en agua, que funde a 140-144°C con descomposición, insoluble en e-



tar etílico, eter de petróleo y hexano. El rendimiento es de 17,5g.

Análisis: porcentaje de N hallado (Producto anhidro): 7,36% " " 7,47,47

60.

EJEMPLO 2.-

Se disuelven 13,86g de clorohidrato de 4-dimetilaminop-1,4,4^a,5,5^a,6,11,12^a, -octahidro-3,5,6 10,12,12^a hexhidroxi-6-6 metil-,1,11,-dioxi-2-naftacencarboxiamidometil -dibencilamina(0,02 moles) en 100 ml de agua destilada.

65.

A la solución obtenida, se añade, agitando 8,46g. (0,02 moles) de sal de sodio del semi-éster succinico de D-(-)-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil 1,1,3,-propanodiol disuelto previamente en 50 ml de agua. Se gelifica la solución obtenida o se liofiliza. El Producto, liofilizado, cristalizado en el butanol, anhidro y secado sobre anhidro fosforico, se presenta bajo forma de un polvo amarillo claro muy soluble en agua, soluble en alcohol etílico y en acetona. (Rendimiento 12gr.)

70.

75.

Análisis: porcentaje de nitrógeno hallado (producto seco): 7,16% calculado " 7,5%

EJEMPLO 3.-

80.

Se disuelven agitando, 88,8g de 4-dimetilamino-1,4,4^a,5,5^a,6,11,12^a octahidro-3,6,10,12,12^a-pentahidroxi-6-metil-1-11,dioxi-2- naftacencarboxiamida anhidra (0,2 moles) en unos 1200 ml de alcohol etílico absoluto. A la solución obtenida se va añadiendo, gota a gota 14,2 gr de perrolidina y 28ml de

85.



una solución de formaldehído a 36,7% (0,2 moles) trabajando en una corriente de nitrógeno. Después de tres horas aproximadamente, se añade al medio de reacción 84,6g (0,2 moles) de semisuccinato, del D-(-)-treo-2-dicloroacetamido-1-nitrofenil 1,3 propanodiol disulfato previamente en 300 ml, de alcohol etílico absoluto.

90. Se agita el total durante 60 minutos aproximadamente, y luego se añaden 500 ml de éter etílico anhidro. Se filtra el producto y se lava el precipitado sobre el filtro dos veces con éter etílico anhidro. Este producto, se calienta bajo vacío, y luego sobre anhídrido fosfórico pesa 149 g y se presenta bajo forma de un polvo amarillo, claro y en disolventes orgánicos usuales e insolubles en éter etílico o hexano, este polvo funde a 140-144°C con descomposición.

100. Análisis: C₄₂H₄₉O₁₆N₅Cl₂ (peso molecular 950,3)
Calculado: C=53%; H=5,15%; O=26,9% N= 7,36%
105. Hallado :C=53,9%; H= 5,01%; O= 26,5% N=7, 95%

La actividad bactericida de los compuestos según el invento se pone en evidencia en el cuadro siguiente donde se indican principalmente los resultados obtenidos por la experimentación con la ayuda del derivado N'-metil-pirrolidínico.

110. Las ventajas que se pueden obtener desde el punto de vista terapéutico con la ayuda de los compuestos de que es objeto el invento, pueden resumirse de la forma siguiente:

1) Posibilidad de administrar simultáneamente dos antibióticos patentados ligados en la mis-



- 6 -

ma molécula y bajo una forma muy soluble en agua.

120. 2) Posibilidad de alcanzar niveles hemáticos más elevados en un tiempo más reducido, con relación al tiempo realizable.

3) Acción más eficaz y más persistente que la de los dos productos administrativos por separado.

125. 4) Ninguna forma de costumbre, ni de efectos colaterales no deseados.

130. La actividad antibiotica in-vitro del derivado N-m-pirrolidino-metilado ha sido determinada por el método de probetas para definir su dosis bacteriostática minima. Se han utilizado probetas que contenina cada una 4,5 ml de terreno liquido de cultivo (clado nutritivo Difco) y 0,5ml de cultivo (de 24 horas) sobre agar(Disolución; 1:50) de algunas especies microbianas indicadas en el cuadro 1 siguientes:

135. La lectura de los resultados se efectuó después de 24 horas examinado las probetas mantenidas en un termostato a 37°C. Para cada una de las especies microbianas utilizadas, se ha experimentado el compuesto mediante dosis progresivamente, crecientes.

140. El cuadro 1 indica los valores de las dosis minimas bacteriostaticas en U.I./mL de cultivo.

145. CUADRO 1.

Especies bacterianas	Dosis bacteriostática minima de U.I./ml
Escherichia Coli VP	7,000
Klebsiella pneumonias 10031	0.450



	Escherichia coli F 42 _b M _c Quian	0,300
150.	Escherichia coli 95	0,100
	Proteux X 2 6897 ATCC	0,100
	Sarcina lutea 9341 ATCC	0,070
	Staf Oxford 74	0,070
	Staf aureux 6538 p	0,030
155.	Bac. subtilis 6633 ATCC	0,015
	Staf. silv 12	0,015

160. El cuadro 1 muestra que el compuesto tiene una actividad bacteriostática señalada respecto de una serie bastante amplia de especies microbianas de esquizomicetos, sea gram-negativos, sea gram-positivos y además que los microbios del grupo de los coccus pigenos son muy particularmente sensibles a este compuesto.

165. Para los ensayos preliminares de la actividad antibiotica sobre personas humanas, se eligieron sujetos del sexo masculino, de tipo generalmente normal, a los cuales se administró el compuesto, por via intramuscular profunda, de una vez con una dosis de 300mg.

170. Durante las 36 horas subsiguientes se extrajo sangre a los pacientes de la vena del codo, en ciertos intervalos; después de la coagulación se obtuvo el suero utilizado para la determinación del poder antibiótico.

175. Se eligió como especie microbiana una cepa de estafilococo Oxford 74. La determinación del poder antibiotico del suero se efectuó mediante el sistema de vasijas.

180. La media de los resultados se expone en el cuadro siguiente:



CUADRO 2.-

	Horas después de la administración	Concentración del compuesto en el suero (gramma/ml)
185.	1.	1,00
	2	0,70
	3	0,70
190.	6	0,50
	8	0,40
	12	0,30
	24	0,15
	36	0,10

195.

El cuadro 2 muestra que 36 horas después de la administración, la cantidad de compuestos presente en el cuero es todavia suficiente para efercer la función bacteriostatica sobre el estafilococo Oxford 74. El control de los pacientes ha demostrado también que el compuesto manifestaciones patologicas de caracter sea subjetivo o sea objetivo.

200.

Estos resultados han sido plenamente confirmados por ensayos clinicos para los cuales se han utilizado frascos liofilizados de 300 mg de compuesto, y frasco de disolvente reativo, administrables por vias intramuscular o intravenosa.

205.

210.

El cuadro 3 siguiente se refiere a 14 pacientes todos de sexo femenino, afectados de infecciones bronco-pleuro-pulmonares (sujetos N° 2,3,4,5,6,9,13) de procesos flogisticos a cargo de la faringe (n°14) de las venas de los miembros inferiores (N°8,11) de las vias biliares (N°1) y de las vias urinarias (N°10)



- 12). El tratamiento con el compuesto considerado se inició después de un intento infructuoso de tratamiento con otros antibióticos, tales como penicilina, cloroanfenicol y tetraciclina. Este compuesto se utiliza mediante periodos de tiempo diferentes que oscilaban entre 4 y 12 días; en la mayoría de los casos, se administró un frasco intramuscular por días, en un caso (Nº 14) se utilizaron dos frascos intramusculares por día en dos casos más por fin (Nº 8 y 9) se administró diariamente un frasco de este compuesto por vía intravenosa, con la misma dosis de disolvente adoptada para la administración por vía intramuscular.

- 215.
- 220.
- 225.
- 230.
- 235.
- 240.
- | | | |
|---|---|--|
| Vasculopatía cerebral. Hemiplegia izquierda. Bronco-neumonía derecha. Cistitis. | 1 frasco como término medio durante 10 días | Desaparición de la fiebre en 8 días. Mejoría del cuadro urinario. Antibiodrama: buena sensibilidad a los antibióticos, sea antes, sea después del tratamiento. |
| Trombo flebitis del miembro inferior izquierdo. | 1 frasco intravenoso durante 10 días. | Desaparición de la fiebre en 6 días. Regresión local en 10 días. Leucocitosis regresión V.S. (2) en curso de normalización. |



245. Colicistemia an- 1 frasco como Desaparición del
tecedente. termino medio cuadro cistopielí-
Diabetes Mellit- durante 8 días. tico y de la fie-
tus. bre. Normalización
Cólico renal re- de la leucocitosis.
250. ciente derecho. Desaparición de la
Cistopielitis. piuria.
Miocardoesclero- 1 frasco como Regresión del proce-
sis de un sujeto termino medio so tromboflebitico y
obeso. Trombofle durante 9 días. de la temperatura en
255. bitis del miembro 10 días. Vasos san-
inferior derecho. guineos y leucoci-
tos normalizados.
residuos de histe 1 frasco como Desapación de la
rotomia termino medio fiebre en 3 días.-
260. Cistitis enteroge durante 6 días. Desapación de la
nea disuria en 5 días.
Cistocele Normalización del sis-
tema urinario en 3
dias.
265. pleuroneumonia de 1 frasco como Desapación de la
recha termino medio fiebre. Regresión de
durante 12 - concentración pulmo-
días nar. V.S.(2) disminu-
da.
270. Antibiograma prelimi-
nar: resistencia a la
penicilina y a la te-
traciclina.
Flemón amigdalica 2frascos como Apirexia después de 3
275. derecho termino medio días. Reanudación gene-
Lipotimia. durante 4 días ral. Leucocitosis i-
nicial regresiva V.S.
(2) en via de norma-



.. Lización.

280. Cardiopatía ante 1 frasco intra- Desaparición de la
cedente mitrállica venoso durante 7 fiebre en 7 días. De
Esclerosis cardio días. desaparición lenta de la
ortica. Insuficien_u desaparición lenta de la
cia cardiaca conges_u afección pulmonar ba-
tiva. Bronco-neumonía silar.
hipostática. Leucocitosis inicial
regresiva. Regresión
de la insuficiencia.
- (1) CAF = Cloroalfenicol
(2) V.S. = Velocidad de
sedimentación.
- 290.

CUADRO 3.-

Caso Nº edad.	Diagnostico clínico	tratamiento con	Efectos.
295.		el compuesto- considerada.	
300.	Coliscistopatía anti- gua. Colecistitis aguda he patocolangitis proba- ble. síndrome hepatorenal (regresivo)	1 frasco como termino medio durante 10 - días.	Desaparición de la fiebre; desaparición del subictérico; rea nudación de la diure- sis; normalización de la biliorubina; re- gresión de la leuco- citosis; desaparición de la cilindruria i- nicial.
305.	Neoplasia hilopulmo- nar derecha.	1 frasco como termino medio	Disminución de la tem peratura y de la tos
310.	Atelectasia del lóbu lo inferior y medio derecho en evolución	por un día du rante 10 días.	mejoria de los carac- teres de la secreción



- de abceso
315. Bronquitis decaída 1 frasco como
Residuos de rinosi termino medio
nusitis. durante 5 días
320. Síndrome automático
325. Bronquitis de re- 1 frasco como ter
caída. Enfisema mino medio duran
pulmonar. de 4 días.
- Aortitis sífilítica
330. Bronco-neumonía dere 1 frasco como
cha en una miocarcio termino medio
esclerótica hipertenu durante 5 días
sa. Insuficiente ver
335. tricular izquierda.
- miocardioartritis esclerótica 1 frasco como
sis. Vasculopatía ce termino medio
rebral, hemiplegia durante 6 días
izquierda.
340. Bronconeumonía iz-
quierda.
- bronquial antibiograma: gérmenes resistentes a la penicilina, estreptomina, tetracina, poco sensible al CAF.
- Desaparición de la fiebre. Reducción de la secreción bronquial. Antibiograma: gérmenes resistentes a la penicilina y tetracina.
- Desaparición de la fiebre. Secreción progresivamente reducida
- Antibiograma: gérmenes resistentes a la penicilina y poco sensible al CAF (1).
- Regresión y desaparición de la fiebre el 3er día. Antibiograma: resistencia a la penicilina.
- Desaparición de la fiebre en 7 días. Regresión progresiva de la concentración pulmonar.
- Antibiograma: resistencia a la penicilina a las sulfamidas y a la tetraciclina.

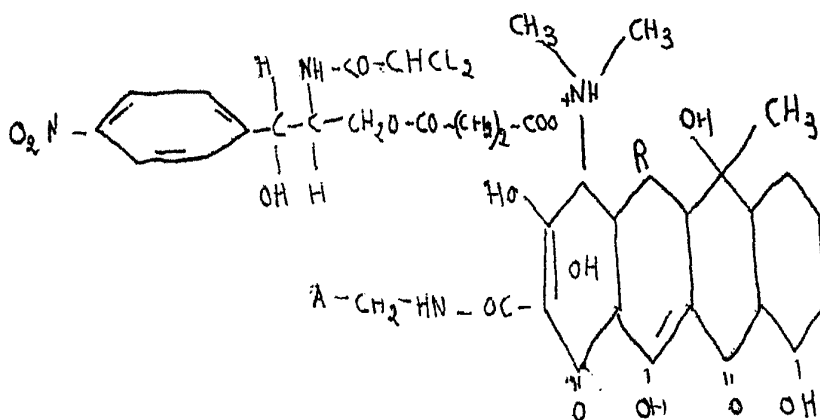


345. La tolerancia local general del compuesto considerado ha resultado excelente en todos los casos estudiados en el cuadro 3. Por consiguiente los efectos colaterales casi no se han producido, solamente en el caso nº 6 se observó una glositis de tipo carencial de cierta importancia.

350. Al repetirse el antibiograma después del tratamiento con este compuesto, no se demostró la sensibilidad bacteriana a los antibioticos ni se observó ningún acostunbramiento de los germenés.

REIVINDICACIONES

355. PRIMERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, caracterizado por un compuesto de actividad antibiotica cuya formula de estructura es la siguiente:





en la cual

360. A es un grupo amino o secundario, alifático o heterocíclico particularmente el grupo dibenzilamino o pirrolidino, E es un átomo de H o un grupo OH.

365. SEGUNDA.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, según la reivindicación anterior caracterizada por el hecho de que se hacen reaccionar juntas cantidades equimolares del semi-éster succinico de D-(-)-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil, 1,3 propanodiol y de 4-dimetilamino-1,4,4^a,5,5^a,6,11,12^a octahidro-(3,6,10,12^a,12-hexahidroxi)-6-metil-1,11-dioxi-2-naftacenocarboxiamido-metilamina en solución acuosa o en un disolvente organico.

370. TERCERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, según las reivindicaciones anteriores, caracterizada además por el hecho de que se opera una reacción de doble cambio entre una sal soluble del semi-éster succinico de D-(-)-treo-2-cicloroacetamido-1-p-nitrofenil 1, 3 porpanodiol, principalmente la sal de sodio y una sal de las 4-dimetilamino-1,4,4^a,5,5^a,6,11,12^a-octahidro 3,6,10,12,12^a-pentahidroxi(o bien,3,5,6,10,12^a-hexahidroxi)-6-metil-1-,11,dioxi-2-naftacenocarboxiamido o citrat, en un medio acuosa. La reacción va seguida de una liofilización y puede hacerse igualmente un disolvente orgánico.

380. CUARTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, según las reivindicaciones anteriores caracterizada además por-



390. que se hace reaccionar una solución en un disolvente anhidro, -de 4-dimetilamino- 1,4,4^a,5,5^a,6,11,12^a actahidro-3,6,10,12,12^a-pentahidroxi(o bien 3,5,6 10,12^a-hexahidroxi)-6-metil-1,11-dioxi-2-naftace-nocarboxiamida con dormaldehido acuoso como paraformal-
395. dehido y con una amina, tal como se ha definido ante-riormente, salificando sucesivamente el producto -obtenido con el semi-ester succinico del D-(-)-treo-2-dicloroacetamino-1-p-nitrofenil 1,3 propanodiol en el mismo medio de reacción.
400. QUINTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA REPARACION DE COM-PUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, según las rei-vindicaciones anteriores caracterizada porque com-prende, como constituyentes activos, por lo menos uno de los compuestos según la reivindicación 1.
405. SEXTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM-PUESTOS DE ACTIVIDAD ANTIBIOTICA.
Todo ello tal y como se describe en la presente me-moria que consta de quince hojas foliadas y mecano-grafiadas por una sola cara.
410. Madrid, a 22 de Junio de 1.967
411. P.A.

OFICINA TECNICA
BRANCOS-FLOREZ