

436586

Int. Cl.⁴ C07D 404/12 // A61K 31/35

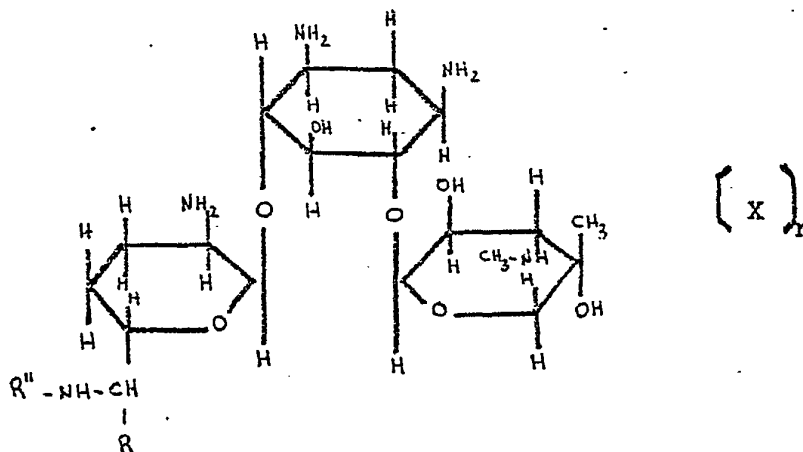
Int. Cl.² C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA GENTAMICINA", a favor de Laboratorio Fortuny, S.A., entidad española, con domicilio en Palma de Mallorca, Pablo Piferrer, nº 43, siendo el inventor D. FRANCIS DO BONET PRATS.

====:oOo:====

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la gentamicina, de fórmula general:



5 donde R representa un grupo metilo en las gentamicinas -
C1 y C2 y un átomo de hidrógeno en la gentamicina C1A y
R'' representa un grupo metilo en la gentamicina C1 y un
átomo de hidrógeno en las gentamicinas C2 y C1A. Por su
parte, X representa un ácido graso monocarboxílico de 8
10 a 18 átomos de carbono, saturado o conteniendo uno o va-
rios dobles enlaces y n indica un número que puede variar
de 1 hasta 8.

15 Los compuestos obtenidos de acuerdo con el proce-
dimiento aquí descrito, poseen interesantes propiedad far-
macobiológicas, caracterizándose algunos de ellos por una
actividad antifúngica importante, equivalente, por lo me-
nos, a su contenido en aceite graso. En cuanto a su acti-
vidad antimicrobiana, todos los compuestos de esta serie
tienen un espectro idéntico al de la gentamicina, con --
una potencia que, en algunos casos, puede superar en un
20 40% a la que teóricamente les correspondería de acuerdo
con su contenido en gentamicina.

Estas nuevas sales, por su liposolubilidad, son -
especialmente adecuadas, para su incorporación a formula-
ciones farmacéuticas de aplicación tópica, tales como po

25 madas, cremas, aerosoles, colirios oleosos, etc. La tolerancia de tales formulaciones es por lo general excelente, incluso tras aplicación repetida durante largos períodos de tiempo.

30 El procedimiento objeto de la presente invención consiste, en esencia, en hacer reaccionar la gentamicina base, en solución acuosa, alcohólica o hidro-alcohólica, con la cantidad requerida de ácido graso disuelto en un disolvente miscible con el que se utilizó para disolver la gentamicina base. El aislamiento del producto de la
35 reacción, se realiza por evaporación del disolvente, a presión reducida, mediante un evaporador rotatorio, un atomizador u otro dispositivo análogo.

La gentamicina base puede obtenerse, por ejemplo, por el paso de su solución acuosa o hidroalcohólica a través de una resina intercambiadora de aniones.
40

Al objeto de facilitar la mejor comprensión del procedimiento, a continuación se describe un ejemplo de preparación de uno de los compuestos para los que es aplicable este procedimiento. Queda sobreentendido que dicha descripción no puede considerarse como limitación de la Patente.
45

EJEMPLO.- Preparación del tri-undecilenato de gentamicina.

50 4,35 gr. de gentamicina base, disueltos en 100 ml de agua destilada, se mezclan con fuerte agitación y a temperatura inferior a 15°C, con una solución de 5,5 gr. de ácido undecilénico en 100 ml. de metanol. A continuación, la mezcla se transfiere a un evaporador rotatorio y se elimina el agua y el metanol a presión reducida, siendo la temperatura del baño de 45°C. Sobre el residuo,
55 se añaden 50 ml. de etanol absoluto y se evapora nueva-

60

mente. Se obtienen 9,8 gr. de un producto de color blanco-amarillento, amorfo, soluble en cloroformo, etanol, metanol, isopropanol y propilenglicol e insoluble en agua y que funde a 85-90°C.

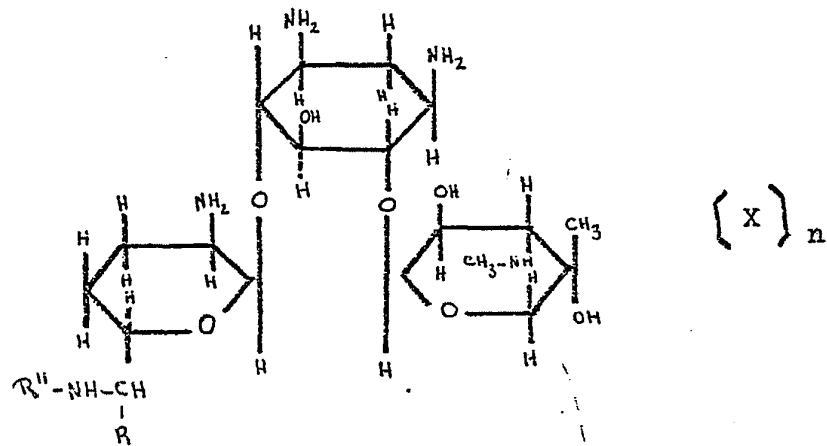
= N O T A =

La Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las particularidades de las siguientes:

65

= R E I V I N D I C A C I O N E S =

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la gentamicina, de fórmula general:



70

donde R representa un grupo metilo en las gentamicinas C1 y C2y un átomo de hidrógeno en la gentamicina C1A y R'' representa un grupo metilo en la gentamicina C1 y un átomo de hidrógeno en las gentamicinas C2 y C1A. X representa un ácido graso monocarboxílico, de 8 a 18 átomos de carbono, saturado o conteniendo uno o varios enlaces y n indica un número que puede variar de 1 hasta 8, caracterizado por ser las sustancias de partida la gentamicina base y un ácido graso de las características mencionadas.

75

80 2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la gentamicina, de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizado por el hecho de que la solución acuosa, hidroalcohólica o alcohólica de la gentamicina - base, se hace reaccionar con el ácido requerido, previamente disuelto en un disolvente miscible con el que se utilizó para disolver la gentamicina base.

85 3ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la gentamicina, de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el producto de la reacción se aísla por evaporación del disolvente a presión reducida.

90 4ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA GENTAMICINA.

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas debidamente numeradas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

95

Madrid, 14 de Abril de 1.975

VICENTE OCHOA
P.P.