

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 820**

51 Int. Cl.:

C07F 7/30 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/RU2012/000922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13112072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12866873 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2808330**

54 Título: **Complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos y método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

25.01.2012 RU 2012102525

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.09.2017

73 Titular/es:

**OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI
OTVETSTVENNOSTYU "WDS FARMA" (100.0%)
ul. Kulakova 20 str. 1G
Moscow 123592, RU**

72 Inventor/es:

**ISAEV, ALEXANDR DMITRIEVICH;
MANASHEROV, TAMAZ OMAROVICH;
AMBROSOV, IGOR VALERIEVICH y
MATELO, SVETLANA KONSTANTINOVNA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 634 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos y método para preparar el mismo

5 EL CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos, y con un método para prepararlos.

10 Más particularmente, la invención se refiere a la preparación de compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos de fórmula general (I)



15 que comprende hacer reaccionar una solución acuosa de un aminoácido o una mezcla de un aminoácido y un ácido carboxílico con dióxido de germanio. Los compuestos complejos de germanio así producidos pueden usarse en diversos campos de la ingeniería, preferiblemente en medicina.

20 LOS ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Los compuestos que contienen germanio son ampliamente usados en diversos campos de la ciencia y la ingeniería, por ejemplo como semiconductores y catalizadores para la producción de poliésteres y poliolefinas, en la fabricación de fibras ópticas para instalaciones de telecomunicaciones y lentes y gafas para espectroscopia IR.

25 Recientemente, los compuestos de germanio también han entrado en uso en la medicina debido a sus actividades farmacológicas. Las propiedades biológicas de los compuestos de germanio incluyen la capacidad de asegurar el transporte de oxígeno en los tejidos del cuerpo y mejorar el estado inmunológico del cuerpo y las actividades antitumorales.

30 Los compuestos de germanio se usan en dos formas principales, es decir, en una forma orgánica (que contiene enlaces Ge-C) o en una forma inorgánica (como sales, óxidos de germanio y compuestos complejos de los mismos). Por ejemplo, la patente de EEUU 4271084 (1981, IPC: C 07F 7/30) protege los polímeros orgánicos que contienen germanio, es decir los sesquióxidos de carboxietil de germanio, que se producen por la polimerización del ácido 3-tricloro-germilpropiónico. La materia prima es dióxido de germanio, que se reduce con ácido hipofosforoso (H_3PO_2) en la presencia de ácido clorhídrico, con lo que se produce un complejo de cloruro de germanio-ácido fosfórico. El compuesto complejo así producido se convierte en ácido 3-triclorogermilpropiónico por reacción con ácido acrílico ($\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$). La patente de EEUU 5386046 (1995, IPC: C07F 7/30) divulga sesquióxidos de carboxietil germanio, que se producen usando tetracloruro de germanio, tetrametildisiloxano y ácido acrílico. Los polímeros orgánicos que contienen germanio de la técnica anterior son eficientes en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos (véase la patente de EEUU 4281015, 1981, IPC: A61K 31/28), trastornos oftálmicos (véase la patente de EEUU 4296123, 1981, IPC: A61K 31/28), trastornos del hígado (véase la patente de EEUU 4309412, 1982, IPC: A61K 31/74), fibrosis pulmonar (véase la patente de EEUU 4321273, 1982, IPC: A61K 31/28), enfermedades alérgicas (véase la patente de EEUU 4322402, 1982, IPC: A61K 31/74) y hepatitis (véase la patente de EEUU. 5340806, 1994, IPC: A61K 31/79). También promueven la producción de interferón en el cuerpo humano (véase la patente de EEUU 4473581, 1984, IPC: A61K 31/28) y la protegen del frío (véase la patente de EEUU 4898882, 1990, IPC: A61K 31/28).

50 La patente de EEUU 3825546 (1974, IPC: C07D 29/28) describe la preparación de azaspiranos que contienen germanio (compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno), denominados spirogermanios. El procedimiento de producción de espirogermanio es una síntesis en múltiples pasos, en la que el compuesto inicial es dialquilgermanio, es decir, dimetil- o dietilgermanio (R_2GeH_2). El dialquilgermanio se transforma en 4,4-dialquil-4-germa-ciclohexanona en dos pasos usando acrilato de metilo, tert-butóxido de potasio y solución de ácido sulfúrico al 20%. A continuación, el espirogermanio se obtiene a partir de 4,4-dialquil-4-germa-ciclohexanona en varios pasos.

55 La patente de EEUU 4468393 (1984, IPC: A61K 31/555) muestra que los compuestos de espirogermanio, especialmente el dietilespirogermanio y sales de los mismos, son útiles para el tratamiento de la artritis por medio de inyecciones o administración oral. Las dosificaciones de inyección intravenosa de espirogermanio están entre 50 y 80 mg/m^2 de superficie corporal. La dosificación terapéutica de espirogermanio recomendada para el tratamiento de la artritis con síntomas reumatoides severos es de 1.5 mL de solución acuosa (30 mg/mL) por vía intramuscular. Esta terapia debe llevarse a cabo dos veces por semana durante las primeras seis semanas y una vez a la semana después de que se logra la remisión. Esto generalmente toma un período de tres a seis meses. El tratamiento oral puede ser eficiente cuando las cápsulas que contienen 200 mg de espirogermanio se administran dos veces al día durante dos semanas y luego una vez al día durante seis semanas.

65 Los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos orgánicos que contienen germanio son procedimientos de múltiples pasos e intrincados. Requieren que se usen solventes orgánicos para aislar y

purificar compuestos objetivo. Por ejemplo, la hidrólisis y la condensación del ácido 3-triclorometilpropiónico dependen de la duración del procedimiento y de otros factores, y esto afecta las cualidades del producto final. La síntesis del espirogermanio comprende cinco pasos, con lo que el rendimiento del producto final en base a los compuestos iniciales es muy bajo.

También se conocen procedimientos para preparar compuestos orgánicos que contienen germanio, que son los productos de la reacción de ácido germánico o una sal de metal alcalino de ácido metagermanico con algunos aminoácidos o ácidos orgánicos. Por ejemplo, la patente de EEUU 3674823 (1972, IPC: C07F 7/00) propone una invención que se relaciona exclusivamente con un compuesto de ácido germánico y cisteína en la proporción molar 1:1. Este compuesto es activo en el tratamiento de la hepatitis, el reumatismo y el eccema hidrológico. El compuesto se prepara disolviendo una forma soluble en agua de dióxido de germanio en agua caliente formando así ácido germánico, filtrando a continuación la solución, ajustando el pH a 4 y añadiendo cisteína a la solución acuosa de ácido germánico. Después de esto, la solución se calienta durante 2 horas, después se filtra y se concentra por destilación. El producto se aísla de la solución concentrada tras enfriar. El producto también se puede aislar añadiendo etanol o acetona a la solución. La patente de EEUU 3674823 no divulga la viabilidad para obtener compuestos de germanio con otros aminoácidos.

El procedimiento para la preparación de compuestos de germanio que son el producto de la reacción de una sal de potasio o sodio de ácido metagermanico con algunos ácidos carboxílicos o aminoácidos, como se divulga en la patente DE 3212817, 1983, IPC: C07F 7/30, constituye la pieza más pertinente de la técnica anterior para el método reivindicado, y se toma como tal. El método para la preparación de compuestos de germanio como se divulga en la patente DE 3212817 consiste en calentar óxido de germanio con una solución acuosa concentrada de hidróxido de potasio o de sodio para convertir el dióxido de germanio en una sal soluble de potasio o sodio de ácido metagermanico; concentrar, enfriar y luego suspender la mezcla en agua bajo calentamiento con un ácido carboxílico, una mezcla de ácidos carboxílicos o un aminoácido. El producto se obtiene en la forma de una solución lista para usar, o se precipita a partir de la solución por adición de un alcohol. Los aminoácidos útiles son tales como ácido aspártico y ácido glutámico; ácidos carboxílicos útiles incluyen ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido cetoglutámico y ácido fumárico; ácidos hidroxicarboxílicos (ácido láctico o ácido ascórbico). Los compuestos resultantes, que son el producto de reacción entre una sal de metal alcalino de ácido metagermanico y los ácidos y aminoácidos mencionados anteriormente, son bien solubles en agua y tienen propiedades biológicas y farmacológicas.

El documento CN 102160603 A divulga la aplicación de germanio quelado de aminoácidos como un aditivo de alimentación animal para promover el crecimiento de animales y mejorar la inmunidad de los animales. Durante la aplicación, el germanio quelado de aminoácidos se añade a las raciones básicas de una alimentación animal. El germanio quelado de aminoácidos comprende, entre otros, glicina germanio, lisina germanio, triptófano germanio, treonina germanio, metionina germanio, ácido glutámico germanio e hidroxil metionina germanio.

En la patente DE 3212817, se estudió la toxicidad de compuestos de germanio con ácido succínico y ácido cítrico en ratones por el método de Litchfield y Wilcockson. Para la administración intraperitoneal, la LD₅₀ fue de 275 mg / kg y > 2 500 mg/kg, respectivamente. Los compuestos anteriormente descritos se sometieron al ensayo Allium. Las semillas de cebolla (*Allium cepa*) se incubaron en platos de Petri. Cuando las raíces de la cebolla germinante alcanzaron 1 cm de longitud, se transfirieron a platos de Petri que contenían soluciones acuosas de los compuestos de ensayo en donde las concentraciones de germanio fueron 0.0625%, 0.125%, 0.25% y 0.5%. Los resultados demostraron claramente que los compuestos de germanio tienen un efecto citostático, que está asociado con una disminución en el ciclo mitótico. El compuesto de germanio con ácido aspártico fue probado en seis pacientes hospitalizados a los que se les diagnosticó cáncer oval y tumores malignos del útero. Los pacientes recibieron oralmente 100 mg de la sustancia en forma de una solución al 10% dos veces al día. Los tumores se extrajeron quirúrgicamente. Todos los pacientes mostraron una mejora notable en la salud. Además, cinco pacientes no mostraron exudado ni en la cavidad abdominal, ni en la cavidad pélvica interna. Se encontró exudado pequeño sólo en un paciente. No hubo efectos secundarios tóxicos. Ninguno de los pacientes mostró infiltración en el examen postoperatorio realizado un mes después.

El método divulgado en la patente DE 3212817 tiene los siguientes inconvenientes:

- No sólo complica el procedimiento el uso de hidróxidos de potasio y sodio para transferir dióxido de germanio en una forma soluble a través de la formación de sales de potasio o sodio de ácido metagermanico, sino que también es responsable de la aparición de cationes de metal alcalino en los productos finales, y esto puede ser indeseado en el uso farmacológico de los compuestos resultantes;

- Los compuestos complejos de germanio con ácidos son frecuentemente estables sólo en solución acuosa y se destruyen en un intento de aislarse del agua; en la patente DE 3212817, un compuesto de germanio con ácido succínico se aísla solo en el Ejemplo 1; los otros ejemplos producen soluciones de germanio con ácidos aspárticos y carboxílicos y esto puede servir como evidencia de su inestabilidad en una forma sólida y la imposibilidad de aislarse de la solución acuosa;

• En vista de que los productos finales obtenidos en los Ejemplos 2 a 4 son soluciones, las soluciones acuosas resultantes que contienen compuestos de organogermanio son mezclas que comprenden sales de potasio o sodio de ácido metagermanico, ácidos carboxílicos y compuestos de germanio con ácidos carboxílicos; los usos médicos de tal solución acuosa que contiene el producto objetivo son difíciles debido a la ocurrencia en el mismo de los contaminantes antes mencionados;

• La preparación de compuestos de organogermanio con aminoácidos se agota mediante el uso de ácido aspártico (véase el Ejemplo 3)

10 OBJETIVOS DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención consiste en el desarrollo de un método sencillo para la preparación de compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos químicamente diferentes de tal manera que sean estables y fácilmente transferibles en solución acuosa.

Otro objetivo de la invención consiste en el desarrollo de un método para la preparación de compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos tales que proporcionarían control de la proporción de germanio al aminoácido y ácido carboxílico en el compuesto complejo y controlar la composición del complejo.

Un objetivo más de la invención consiste en la provisión de compuestos complejos de germanio con aminoácidos químicamente diferentes y ácidos carboxílicos de tal manera que sean estables y fácilmente transferibles en solución acuosa.

Un objetivo más de la invención consiste en la proporción de compuestos complejos de germanio que tengan una composición deseada y una proporción deseada de germanio con el aminoácido y el ácido carboxílico en el complejo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los objetivos reivindicados se consiguen gracias al método reivindicado para la preparación de compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos, donde el método comprende: mezclar dióxido de germanio con agua obteniendo de este modo una suspensión acuosa de dióxido de germanio; añadir a la suspensión de dióxido de germanio resultante de al menos un aminoácido o una mezcla de al menos un aminoácido y al menos un ácido carboxílico; calentar la mezcla resultante a una temperatura entre 40 y 100°C durante 2 a 14 horas con el fin de producir un producto objetivo, que es un compuesto complejo de germanio con el aminoácido o con el aminoácido y el ácido carboxílico; y retirar el agua para obtener un producto en polvo.

Los compuestos complejos de germanio producidos de este modo con aminoácidos o con aminoácidos y ácidos carboxílicos son polvos amorfos blancos, bien solubles en agua, que tienen la fórmula estructural general



en la que AA es un aminoácido seleccionado de un gran número de α -aminoácidos conocidos tales como (pero no limitado a) alanina, ácido aminobutírico, arginina, ácido aspártico, valina, norvalina, histidina, glicina, ácido glutámico, isoleucina, leucina, norleucina, lisina, metionina, ornitina, serina, tirosina, treonina, triptófano y fenilalanina; y/o

de otros aminoácidos tales como ácido γ -aminobutírico;

CA es un ácido carboxílico seleccionado de ácidos monocarboxílicos tales como (pero no limitado a) ácido acético, ácido dicloroacético y ácido isovalérico; ácidos dicarboxílicos tales como (pero no limitados a) ácido azelaico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico y ácido succínico; ácidos hidroxicarboxílicos tales como (pero no limitados a) ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico y ácido málico; ácidos hidroxibenzoicos tales como (pero no limitado a) ácido salicílico; y ácidos monocarboxílicos de piridina tales como (pero no limitados a) ácido nicotínico; y

$a = 0-3$, $b = 1-3$, $c = 0-3$, en la que $1 \leq b+c \leq 4$;

y en el que todos los AA en el compuesto complejo son iguales o diferentes y todas las CA en el compuesto complejo son iguales o diferentes.

60 LA DIVULGACION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención propone un método simple, que comprende un número mínimo de pasos, para la preparación de compuestos complejos de germanio estables con una amplia gama de aminoácidos y ácidos carboxílicos, de manera que puedan aislarse fácilmente en forma de polvo y volver a transferirse a una solución acuosa al ser disuelto en agua. El método proporciona compuestos complejos de germanio con diversas proporciones de

germanio a aminoácidos y ácidos carboxílicos. Los compuestos están libres de iones no deseados y son adecuados para uso en agentes farmacéuticos.

5 El método de la invención se caracteriza por mezclar dióxido de germanio con agua para obtener una suspensión acuosa, añadir un aminoácido o un aminoácido y un ácido carboxílico a la suspensión acuosa de dióxido de germanio bajo agitación, agitando la mezcla a una temperatura de entre 40 y 100°C durante 2 a 14 horas para obtener una solución del producto objetivo y después retirar el agua para obtener el producto objetivo como un polvo blanco amorfo.

10 El dióxido de germanio usado puede ser ya sea el polimorfo α , que es insoluble en agua, o el polimorfo β , que es soluble en agua. Más preferido es el dióxido de α -germanio insoluble en agua, que produce, cuando se mezcla con agua, una suspensión de dióxido de germanio en agua.

15 Se pueden añadir varios aminoácidos y varios ácidos carboxílicos de acuerdo con este método.

20 Los aminoácidos (AA) útiles en el método de la invención incluyen aminoácidos de una amplia gama de α -aminoácidos conocidos tales como (pero no limitados a) alanina, ácido aminobutírico, arginina, ácido aspártico, valina, norvalina, histidina, glicina, ácido glutámico, isoleucina, leucina, norleucina, lisina, metionina, ornitina, serina, tirosina, treonina, triptófano, fenilalanina; y de otros aminoácidos tales como ácido γ -aminobutírico. También puede usarse una mezcla de diferentes aminoácidos, en particular, mezclas de los aminoácidos enumerados anteriormente. Los α -aminoácidos son preferiblemente útiles en el contexto del método.

25 Los ácidos carboxílicos (CA) útiles en el método de la invención incluyen ácidos monocarboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos hidroxibenzoicos o mezclas de estos ácidos. Los ácidos monocarboxílicos útiles incluyen (pero no están limitados a) ácido acético, ácido dicloroacético y ácido isovalérico. Los ácidos dicarboxílicos útiles incluyen (pero no están limitados a) ácido azelaico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico y ácido succínico. Los ácidos hidroxicarboxílicos útiles incluyen (pero no están limitados a) ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico y ácido málico. Los ácidos hidroxibenzoicos útiles incluyen (pero no están limitados a) ácido salicílico. Los ácidos monocarboxílicos de piridina útiles incluyen (pero no están limitados a) ácido nicotínico.

30 La proporción entre germanio y ácidos en un compuesto complejo de germanio depende de las cantidades del aminoácido y ácidos carboxílicos que se añaden a la suspensión acuosa de dióxido de germanio. Mediante el control de la proporción entre la cantidad de ácido añadido y dióxido de germanio, se pueden obtener compuestos complejos con diferentes proporciones entre el ácido y el dióxido de germanio. Cuando el ácido se mezcla con dióxido de germanio en la proporción estequiométrica, se forma el compuesto complejo en el que la proporción molar de germanio al ácido es 1:1. Cuando el ácido se añade en una cantidad doble, triple o cuádruple con relación a la estequiometría, el compuesto complejo resultante tiene la proporción molar de ácido a germanio de 2:1, 3:1 o 4:1, respectivamente.

35 El término ácido en el contexto de esta solicitud indica un aminoácido o una mezcla de aminoácidos, un ácido carboxílico o una mezcla de ácidos carboxílicos, o el total de un aminoácido y un ácido carboxílico.

40 Las temperaturas a las que se lleva a cabo la reacción para producir el compuesto complejo de germanio objetivo con aminoácidos y ácidos carboxílicos están entre 40 y 100°C. Las temperaturas preferidas están entre 80 y 100°C, y las temperaturas más preferidas están entre 85 y 100°C.

45 El tiempo de reacción es de 2 a 14 horas. Los tiempos de reacción preferidos están entre 4 y 10 horas, y los tiempos de reacción aún más preferidos están entre 4 y 6 horas.

50 La formación de compuestos complejos que contienen germanio se caracteriza por la disolución completa del dióxido de germanio (cuando se usa dióxido de germanio insoluble) y la formación de una solución transparente. También pueden usarse otros métodos para monitorear la formación del producto, por ejemplo, aquellos que implican muestreo y análisis de muestras.

55 Con el fin de aislar los compuestos que contienen germanio, la solución se filtra y después se elimina el agua de la solución mediante algún método conocido. Cualquiera de los métodos conocidos es adecuado para este propósito, por ejemplo, evaporación con agua, destilación al vacío o liofilización (secado en frío).

60 Pueden añadirse diferentes aminoácidos y ácidos carboxílicos a una suspensión acuosa de dióxido de germanio simultáneamente como una mezcla de ácidos, o de lo contrario puede usarse adición consecutiva de diferentes aminoácidos y ácidos carboxílicos.

65 Una variante del procedimiento es un método en el que se añaden aminoácidos a una suspensión acuosa de dióxido de germanio, la mezcla resultante se calienta bajo agitación a una temperatura de entre 80 y 100°C durante un período de entre 5 y 10 horas hasta que se forma una solución clara y después se añade un ácido carboxílico y se

mantiene el calentamiento a 80-100°C durante 1-2 horas, se filtra la solución y se elimina el agua para obtener un compuesto complejo en forma sólida.

5 Otra variante del método es un método en el que un ácido carboxílico se añade a una suspensión acuosa de dióxido de germanio, la mezcla resultante se calienta bajo agitación a una temperatura entre 80 y 100°C durante un periodo entre 5 y 10 horas hasta que se forma una solución clara, después se añade un aminoácido y se continúa el calentamiento a 80-100°C durante 1-2 horas, se filtra la solución y se elimina el agua para obtener un compuesto complejo en forma sólida.

10 Otra variante del método es un método en el que se añade una mezcla de un aminoácido y un ácido carboxílico a una suspensión acuosa de dióxido de germanio, la mezcla resultante se calienta bajo agitación a una temperatura entre 80 y 100°C durante un periodo entre 2 y 10 horas hasta que se forma una solución clara, se filtra la solución y se elimina el agua para obtener un compuesto complejo en forma sólida.

15 El producto se obtiene como un polvo blanco amorfo que es fácilmente soluble en agua.

Los espectros de RMN e IR se estudiaron para diversos compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos producidos por el método de acuerdo con la invención, y se ha realizado un análisis elemental para estos compuestos complejos. Los datos obtenidos así indican que estos compuestos que contienen germanio tienen una fórmula estructural general:



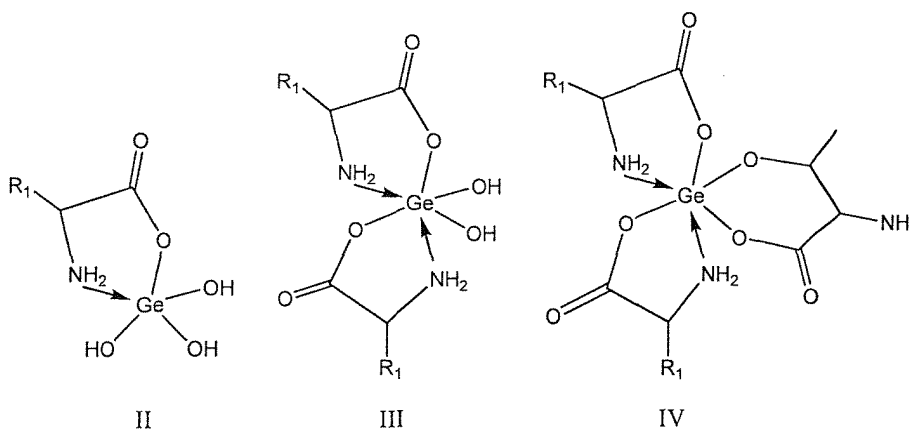
25 en la que AA es un aminoácido seleccionado de un gran número de α -aminoácidos conocidos tales como (pero no limitado a) alanina, ácido aminobutírico, arginina, ácido aspártico, valina, norvalina, histidina, glicina, ácido glutámico, isoleucina, leucina, norleucina, lisina, metionina, ornitina, serina, tirosina, treonina, triptófano y fenilalanina; y/o de otros aminoácidos tales como ácido γ -aminobutírico;

30 CA es un ácido carboxílico seleccionado de ácidos monocarboxílicos tales como (pero no limitado a) ácido acético, ácido dicloroacético y ácido isovalérico; ácidos dicarboxílicos tales como (pero no limitados a), ácido azelaico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico y ácido succínico; ácidos hidroxicarboxílicos tales como (pero no limitados a) ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico y ácido málico; ácidos hidroxibenzoicos tales como (pero no limitados a) ácido salicílico; y ácidos monocarboxílicos de piridina tales como (pero no limitados a) ácido nicotínico y

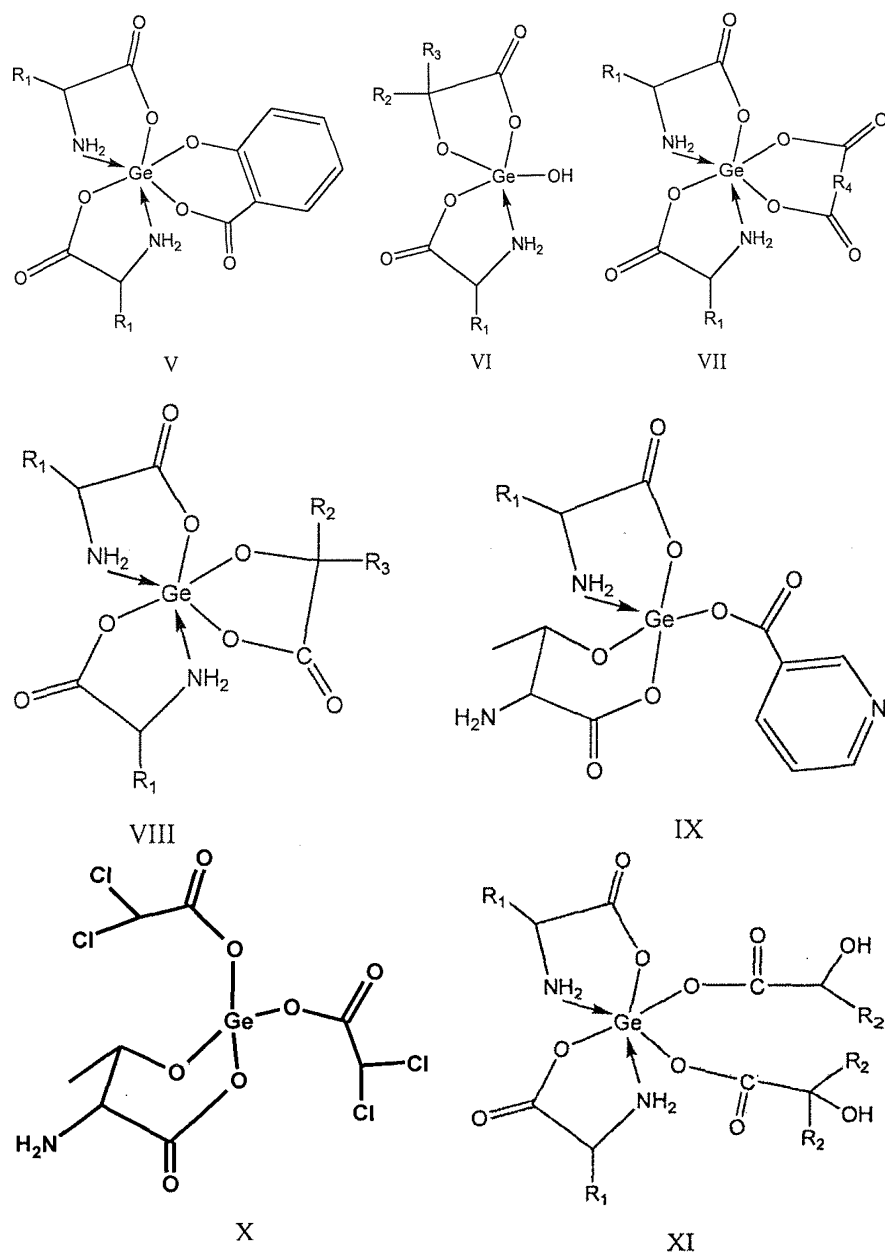
35 $a = 0\div 3$, $b = 1\div 3$, $c = 0\div 3$, en la que $1 \leq b+c \leq 4$.

Los ácidos anteriormente mencionados en solución acuosa forman compuestos complejos con dióxido de germanio, que no sólo son estables en solución acuosa sino que también pueden aislarse en una forma pura. Esto se ve potenciado por la formación de un enlace de coordinación entre átomos de nitrógeno y germanio ($\text{N} \rightarrow \text{Ge}$) o entre el oxígeno OH del ácido hidroxicarboxílico y germanio ($\text{HO} \rightarrow \text{Ge}$).

40 Las fórmulas estructurales particulares de los compuestos II-XI preferidos producidos de acuerdo con la invención se dan a continuación.



45



5

En este caso R_1 representa el resto de α -aminoácido correspondiente; R_2 y R_3 representan los restos de ácido hidroxicarboxílico correspondientes; y R_4 representa los restos de ácido dicarboxílico correspondientes.

10 Todos los compuestos de II a XI están cubiertos por la fórmula estructural general (I). Por ejemplo, los compuestos II a IV son compuestos complejos de germanio con α -aminoácidos, en donde la proporción molar del aminoácido al germanio (índice (b) en la fórmula estructural (I)) es 1, 2 y 3, respectivamente, y en la que la proporción del número de grupos OH al germanio (índice (a) en la fórmula estructural (I)) es 3, 2 y 0, respectivamente. Los compuestos V y VIII son cada uno un compuesto complejo de germanio con dos moléculas de α -aminoácido y una molécula de ácido α -hidroxicarboxílico (en la fórmula estructural (I): $b = 2, c = 1$ y $a = 0$); el compuesto VI es un compuesto complejo de germanio con una molécula de α -aminoácido y una molécula de ácido α -hidroxicarboxílico ($b = 1, c = 1$ y $a = 1$); el compuesto VII es un compuesto complejo de germanio con dos moléculas de α -aminoácido y una molécula de ácido dicarboxílico ($b = 2, c = 1$ y $a = 0$), etc.

20 [La presencia de un aminoácido y un ácido carboxílico en compuestos que contienen germanio dota a los compuestos complejos con alta actividad biológica, de manera que estos compuestos complejos se pueden usar como componentes activos en el diseño y producción de nuevos agentes para uso en medicina, farmacéutica y veterinaria, por ejemplo para diagnosticar, prevenir y tratar diversas enfermedades en humanos y animales, y en la producción de diversos productos cosméticos. Se espera que los compuestos de germanio preferidos como se reivindicó exhiban el mismo tipo de actividad biológica como los ácidos implicados en el mismo, y esto se

25

demuestra simplemente por el Ejemplo 15. Sin embargo, un compuesto complejo de germanio también puede exhibir otro tipo de actividad biológica tal que no sea intrínseca a los ácidos implicados en el mismo. Las altas actividades biológicas de medicamentos en los que los componentes activos son compuestos complejos de germanio de la invención se deben a las altas solubilidades de estos compuestos y a la implicación en los mismos de germanio biológicamente activo y ácidos biológicamente activos.

Al cambiar la naturaleza del aminoácido y/o del ácido carboxílico usado, se pueden obtener compuestos complejos de germanio que tendrían actividades biológicas muy elevadas para servir de base para la fabricación de agentes altamente eficientes y medicamentos adecuados tanto para farmacéuticos como para usos médicos, cosméticos y veterinarios. Estas pueden ser composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos complejos de germanio de la invención y opcionalmente excipientes, fármacos o farmacéuticos convencionales farmacéuticamente aceptables incorporados en diversas formas de dosificación (como soluciones, tabletas, ungüentos, geles, etc.); o composiciones cosméticas incorporadas como, por ejemplo, cremas, geles, y así sucesivamente.

La invención reivindicada se ilustrará adicionalmente mediante ejemplos, que están destinados únicamente para ilustrar, pero de ninguna manera limitar, la invención.

Ejemplo 1

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 5.22 g (0.03 mol) de arginina $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, y 150 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-95°C) durante 2 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 8.4 g (94%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 1a y 1b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (II).

Ejemplo 2

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 9.84 g (0.06 mol) de mohohidrato de lisina $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y 200 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-95°C) durante 2 horas hasta que se formó una solución clara. Después, se enfrió y filtró la solución, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 11.4 g (96%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 2a y 2b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (III).

Ejemplo 3

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 10.71 g (0.09 mol) de treonina $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, y 300 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 90-100°C) durante 2 horas hasta que se formó una solución clara. Después, se enfrió y filtró la solución, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 12.4 g (97%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 3a y 3b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (IV).

Ejemplo 4

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 10.44 g (0.06 mol) de arginina $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, y 300 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-95°C) durante 1 hora hasta que se formó una solución clara. Después se añadieron 5.64 g (0.03 mol) de ácido azelaico $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, y se continuó la agitación durante 2 horas. Después, se enfrió y filtró la solución, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 17.2 g (95%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 4a y 4b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VII).

Ejemplo 5

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 4.92 g (0.03 mol) de mohohidrato de lisina $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y 150 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-95°C) durante 1 hora hasta que se formó una solución clara, y después se añadieron 6.3 g (0.03 mol) de monohidrato de ácido cítrico $(\text{HOOCCH}_2)_2\text{C}(\text{OH})\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Después de agitar durante 1 hora, se enfrió y filtró la solución, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 12.2 g (96%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto

del producto en las Figs. 5a y 5b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VI).

Ejemplo 6

5 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 4.5 g (0.06 mol) de glicina $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, 6.3 g (0.03 mol) de monohidrato de ácido cítrico $(\text{HOOCCH}_2)_2\text{C}(\text{OH})\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y 350 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 90-100°C) durante 4 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el
10 producto como 11.7 g (95%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 6a y 6b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VIII).

Ejemplo 7

15 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 8.82 g (0.06 mol) de ácido glutámico $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, 4.02 g (0.03 mol) de ácido málico $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$, y 350 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-100°C) durante 3 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se
20 obtiene el producto como 14.0 g (94%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 7a y 7b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VIII).

Ejemplo 8

25 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 7.14 g (0.06 mol) de treonina $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, 3.48 g (0.03 mol) de ácido fumárico, $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$, y 350 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-100°C) durante 5 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el
30 producto como 11.8 g (93%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 8a y 8b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VII).

Ejemplo 9

35 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 9.84 g (0.06 mol) de monohidrato de lisina $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 4.14 g (0.03 mol) de ácido salicílico $\text{HOOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$, y 300 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-100°C) durante 5 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se
40 obtiene el producto como 14.1 g (94%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 9a y 9b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (V).

Ejemplo 10

45 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 5.22 g (0.03 mol) de arginina $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, 3.48 g (0.03 mol) de ácido fumárico $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$, y 300 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 80-90°C) durante 4 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el
50 producto como 15.2 g (95%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en las Figs. 10a y 10b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (VII).

Ejemplo 11

55 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 7.14 g (0.06 mol) de treonina $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, 3.69 g (0.03 mol) de ácido nicotínico $\text{NC}_5\text{H}_4\text{COOH}$, y 350 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-100°C) durante 5 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el
60 producto como 12.0 g (93%) de un polvo blanco amorfo. Se muestran los espectros de IR y RMN para el compuesto del producto en Figs. 11a y 11b. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1. El análisis elemental y los datos espectroscópicos mostraron que el producto corresponde al compuesto (IX).

Ejemplo 12

5 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 7.74 g (0.06 mol) de ácido dicloroacético Cl_2CHCOOH , y 250 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 85-100°C) durante 4-5 horas. Se añadió a la solución clara resultante 3.57 g (0.03 mol) de treonina $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$. La solución se agitó bajo calentamiento (a 85-100°C) durante 2 horas. Después, se enfrió y filtró la solución, y se eliminó el agua por liofilización (secado en frío). Se obtiene el producto como 12.8 g (96%) de un polvo blanco amorfo. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1 (compuesto X).

10

Ejemplo 13

15 En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador y un termómetro, se cargaron 3.12 g (0.03 mol) de dióxido de α -germanio GeO_2 , 6.3 g (0.03 mol) de monohidrato de ácido cítrico $(\text{HOOCCH}_2)_2\text{C}(\text{OH})\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 4.02 g (0.03 mol) de ácido málico $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$, 4.5 g (0.06 mol) de glicina $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y 350 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión bajo calor (a 90-100°C) durante 4 horas. Se enfrió y filtró la solución clara resultante, y se eliminó el agua en un evaporador giratorio. Se obtiene el producto como 15.5 g (95%) de un polvo blanco amorfo. Los datos del análisis elemental se muestran en la Tabla 1 (compuesto XI).

Tabla 1. Datos de análisis elemental para compuestos producidos

Ejemplo	Compuesto	R ₁ -R ₄	Hallazgo, %				Fórmula a granel	MM	Calculado, %			
			C	H	Ge	N			C	H	Ge	N
1	II	R ₁ : -C ₃ H ₆ NH(C=NH)NH ₂	24.55	5.48	24.81	19.14	C ₈ H ₁₆ GeN ₄ O ₅	296.8	24.28	5.43	24.46	18.88
2	III	R ₁ : -C ₄ H ₈ NH ₂	36.52	7.17	18.56	14.02	C ₁₂ H ₂₈ GeN ₄ O ₆	397.0	36.30	7.11	18.29	14.11
3	IV	R ₁ : -CH(OH)CH ₃	34.03	5.51	17.23	9.76	C ₁₂ H ₂₃ GeN ₃ O ₉	425.9	33.84	5.44	17.05	9.87
4	VII	R ₁ : -C ₃ H ₆ NH(C=NH)NH ₂ , R ₄ : -(CH ₂) ₇	41.55	6.72	12.09	18.44	C ₂₁ H ₄₀ GeN ₈ O ₈	605.2	41.67	6.66	12.00	18.52
5	VI	R ₁ : -C ₄ H ₈ NH ₂ , R _{2,3} : -CH ₂ COOH	33.75	4.82	17.21	6.48	C ₁₂ H ₂₀ GeN ₂ O ₁₀	424.9	33.92	4.74	17.09	6.59
6	VIII	R ₁ : -H, R _{2,3} : -CH ₂ COOH	29.39	3.48	17.56	6.75	C ₁₀ H ₁₄ GeN ₂ O ₁₁	410.8	29.24	3.43	17.67	6.82
7	VIII	R ₁ : -C ₂ H ₄ COOH, R ₂ : -H, R ₃ : -CH ₂ COOH	33.71	4.13	14.78	5.57	C ₁₄ H ₂₀ GeN ₂ O ₁₃	496.9	33.84	4.06	14.61	5.64
8	VII	R ₁ : -CH(OH)CH ₃ , R ₄ : -CH=CH	34.23	4.36	17.31	6.52	C ₁₂ H ₁₈ GeN ₂ O ₁₀	422.9	34.08	4.29	17.17	6.62
9	V	R ₁ : -C ₄ H ₈ NH ₂	45.58	6.15	14.69	11.08	C ₁₉ H ₃₀ GeN ₄ O ₇	499.1	45.72	6.06	14.55	11.23
10	VIII	R ₁ : -C ₃ H ₆ NH(C=NH)NH ₂ , R ₄ : -CH=CH	36.24	5.33	13.57	20.84	C ₁₆ H ₂₈ GeN ₈ O ₈	533.0	36.05	5.29	13.62	21.02
11	IX	R ₁ : -CH(OH)CH ₃	39.31	4.50	16.78	9.66	C ₁₄ H ₁₉ GeN ₃ O ₉	429.9	39.11	4.45	16.89	9.77
12	X	-	21.43	2.15	16.08	3.27	C ₈ H ₉ GeCl ₄ NO ₇	445.6	21.56	2.02	16.29	3.14
13	XI	R ₁ : -H, R ₂ : -CH ₂ COOH	30.69	3.82	13.45	5.11	C ₁₄ H ₂₀ GeN ₂ O ₁₆	544.9	30.86	3.70	13.32	5.14

Determinación de la actividad biológica de los compuestos complejos producidos

Ejemplo 14

5 Toxicidad aguda

Se determinó la toxicidad aguda en ratones machos blancos no lineales con pesos corporales de 18-20 g con una administración intragástrica (i/g) única en dosificaciones de 1 000, 2 000, 3 000, 4 000 y 5 000 mg/kg de soluciones acuosas al 20% en una cantidad de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 mL por 20 g de peso corporal del ratón, respectivamente. Cada uno de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 13 se administró individualmente.

No se encontraron señales de intoxicación, un retraso en el aumento de peso corporal o muerte de animales en 14 días después de administrar cada uno de los compuestos.

15 No se observaron violaciones en los movimientos, reflejos o comportamiento de los animales en el intervalo de las dosificaciones estudiadas. Los estudios anatómicos no encontraron ningún cambio en los pulmones, riñones, bazo u otros órganos.

20 Los valores de LD₅₀ en los ratones para los compuestos estudiados fueron superiores a 5 000 mg/kg, por lo que estos compuestos pueden clasificarse como peligros de Clase IV en términos de la clasificación de sustancias por su impacto en el cuerpo según la Norma Estatal Rusa (GOST)12.1.007-76 o como toxicidad Clase V (prácticamente no tóxica) según la escala de Hodge y Sterner (1943).

Ejemplo 15

25 Estudio de actividad biológica del complejo de germanio complejo con arginina y ácido azelaico preparado como en el Ejemplo 4

30 Se estudiaron algunas propiedades del compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico preparadas como en el Ejemplo 4.

La solubilidad en agua a temperatura ambiente de este compuesto complejo fue superior al 10% contra al valor de 0.2% para la solubilidad del ácido azelaico precursor. Una solución al 1% tenía un pH de 5.4.

35 El valor de la LD₅₀ para el compuesto estudiado fue superior a 5 000 mg/kg y, por lo tanto, puede clasificarse como riesgo de Clase IV en términos de la clasificación de peligros de sustancias por su impacto en el cuerpo de acuerdo con la Norma Estatal Rusa (GOST) 12.1.007-76 o como toxicidad Clase V (prácticamente no tóxica) de acuerdo con la escala de Hodge y Sterner (1943). Los estudios toxicológicos e higiénicos no descubrieron ninguna acción irritante de la piel, reabsorción de la piel o acción de sensibilización del nuevo compuesto.

40 Cuando este compuesto se administró a ratones no lineales durante 14 días intragastricamente en una dosificación de 1 000 mg/kg, los animales del grupo experimental no mostraron cambios fiables en el peso corporal o en los coeficientes de peso de los órganos parenquimatosos (hígado, riñones y bazo) en comparación con los valores respectivos en animales del grupo de control.

45 La actividad biológica específica del compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico preparado como en el Ejemplo 4 contra un número de microorganismos se estudió en experimentos que usan diluciones en serie en agar y difusión en agar.

50 Las formas de dosificación del producto de acuerdo con la invención se prepararon como cremas y geles que comprendían, respectivamente, 3% y 5% del compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico producido como en el Ejemplo 4.

55 Las referencias usadas fueron muestras del producto comercial Skinoren (fabricado por Intendis Manufacturing SpA, Italia) en formas de dosificación de crema (que contiene 20% de ácido azelaico) y gel (que contenía 15% de ácido azelaico).

60 Se mostró que el complejo de germanio compuesto con arginina y ácido azelaico es activo contra una gama de microorganismos, en particular contra Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus (que incluyen cepas resistentes a metilina (MRSA)), S. Epidermidis, Candida albicans y otros. Los resultados de las pruebas comparativas se recopilan a continuación en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de actividad antibacteriana comparativas para formas de dosificación que comprenden un compuesto complejo de germanio con ácido azelaico y arginina y el producto comercial Skinoren

Microorganismos probados	Minimal inhibitory concentration (MIC), mkg/mL			
	el producto de acuerdo con la invención (que comprende el compuesto del Ejemplo 4)		Skinoren	
	crema al 3%	Gel al 3%	crema al 20%	gel al 15%
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-sensitive S. aureus 151010	1.5	12.5	0.75	12.5
S. aureus 151021	1.5	12.5	0.75	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant S. aureus 18	1.5	12.5	0.75	12.5
S. aureus 81	1.5	12.5	0.75	12.5
S. epidermidis 20638	0.75	0.75	0.75	0.75
S. epidermidis 21457	0.75	1.5	0.75	0.75
<i>Candida albicans</i> ATCC	0.75	1.5	1.5	1.5

5 A partir de los datos mostrados en la Tabla 2, se puede ver que el compuesto complejo de germanio con ácido azelaico y arginina tiene actividad biológica contra una gama de microorganismos. Las diferencias entre los valores de CIM para las muestras de Skinoren y las formas de dosificación preparadas que usan el compuesto complejo de germanio producido como en el Ejemplo 4, no exceden de una dilución de 1-2 veces, lo que corresponde al error experimental. Con esto, la concentración de la sustancia activa en las formas de dosificación que comprenden el compuesto complejo de germanio es cinco a seis veces menor que en las muestras de Skinoren. De este modo, la actividad del compuesto complejo de germanio con ácido azelaico y arginina contra los microorganismos indicados en la Tabla 2 es mayor que la actividad respectiva del ácido azelaico.

10 Los valores de actividad biológica contra *Propionibacterium acnes* para el compuesto complejo de germanio producido como en el Ejemplo 4 se dan a continuación. Las referencias usadas fueron muestras que comprenden ácido azelaico que se sabe son activos contra *Propionibacterium acnes*.

15 Todas las muestras ensayadas en este experimento se estudiaron con dilución 1:5. Los resultados de las pruebas comparativas se muestran en la Tabla 3.

20

Tabla 3. Resultados de las pruebas de actividad antibacteriana comparativas contra *Propionibacterium acnes* para formas de dosificación que comprenden el complejo de germanio compuesto con ácido azelaico y arginina y el producto comercial Skinoren

Microorganismos probados	Tamaño de las zonas donde el crecimiento de los microorganismos probados se inhibe (mm) en la presencia de					
	Skinoren		el producto de acuerdo con la invención (que comprende el compuesto del Ejemplo 4)			
	gel al 15%	crema al 20%	gel al 3%	gel al 5%	crema al 3%	crema al 5%
1	2	3	4	5	6	7
<i>Propionibacterium acnes</i> 5592	12.5	15.5	17.5	22	18.5	27
<i>Propionibacterium acnes</i> A-1	15.5	15	25	17	24	30

5 Como se puede ver a partir de los resultados del experimento mostrado en la Tabla 3, las zonas donde el crecimiento de microorganismos ensayados se inhibe en la presencia de las formas de dosificación de 3 y 5% de acuerdo con la invención que comprendían el compuesto del Ejemplo 4, exceden las zonas de inhibición del crecimiento que aparecieron bajo la acción de gel al 15% de Skinoren o crema al 20% de Skinoren.

10 La dosificación final de la sustancia activa (teniendo en cuenta la dilución quintuple de los productos) para las muestras de Skinoren fue del 3% gel al 15% de Skinoren y del 4% para crema al 20% de Skinoren; las zonas de inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes* para estos productos eran de 12.5 a 15.5 mm y de 15.5 a 15 mm, respectivamente.

15 Para los productos de gel al 3% y crema al 3% de acuerdo con la invención que comprenden el complejo tal como se produjo en el Ejemplo 4, la dosificación final de la sustancia activa fue 0.6% (teniendo en cuenta la dilución quintuple). Las zonas de inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes* para estos productos fueron de 17.5 a 25 mm y de 18.5 a 24 mm, respectivamente.

20 Para los productos de gel y crema al 5% de acuerdo con la invención, la dosificación final de la sustancia activa fue del 1% (teniendo en cuenta la dilución quintuple). Las zonas de inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes* para estos productos eran de 22-17 mm y 27-30 mm, respectivamente.

25 Por lo tanto, el compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico producido como en el Ejemplo 4 en formas de dosificación de crema y gel en concentraciones de 3 y 5% tienen actividad contra *Propionibacterium acnes* que excede considerablemente la actividad de los productos comerciales de gel de Skinoren al 15% y crema de Skinoren al 20%.

30 Un factor que es probable que sea responsable de la alta actividad contra *Propionibacterium acnes* de los productos de la invención que comprende el compuesto complejo preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, es la mayor solubilidad en agua (> 10%) del compuesto complejo producido como en el Ejemplo 4 en comparación con la solubilidad en agua del ácido azelaico ordinario (0.2%). La alta actividad del compuesto complejo de acuerdo con la invención permitirá usar concentraciones de trabajo más bajas del compuesto complejo de germanio reivindicado para el tratamiento de enfermedades que son causadas, en particular, por *Propionibacterium acnes*. Esto permitirá evitar algunos efectos secundarios causados por altas concentraciones de ácido azelaico, tales como irritación de la piel, enrojecimiento, sensación de ardor y otros.

Capacidad de aplicación industrial

40 La presencia de un aminoácido y un ácido carboxílico en compuestos que contienen germanio les confiere una alta actividad biológica y pueden ser útiles para el diseño y preparación de nuevos fármacos.

45 Los compuestos complejos preparados son no tóxicos y también pueden encontrar aplicación como nuevos agentes en la salud y la medicina y en las industrias médica, farmacéutica, veterinaria, de biotecnología, de cosméticos y de perfumes, y alimentarias.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar compuestos complejos de germanio con aminoácidos o con aminoácidos y ácidos carboxílicos de la fórmula general



en la que AA es un aminoácido,

CA es un ácido carboxílico,

$a = 0\div 3$, $b = 1\div 3$, $c = 0\div 3$, y $1 \leq b+c \leq 4$,

y en la que todos los AA en el compuesto complejo son iguales o diferentes, y todas las CA en el compuesto complejo son iguales o diferentes,

en la que los aminoácidos son seleccionados preferiblemente del grupo que contiene α -aminoácidos, por ejemplo alanina, ácido aminobutírico, arginina, ácido aspártico, valina, norvalina, histidina, glicina, ácido glutámico, isoleucina, leucina, norleucina, lisina, metionina, ornitina, serina, tirosina, treonina, triptófano y fenilalanina; y aminoácidos que no son α -aminoácidos, por ejemplo ácido γ -aminobutírico; y

los ácidos carboxílicos se seleccionan preferiblemente del grupo que contiene ácidos monocarboxílicos tales como ácido acético, ácido dicloroacético y ácido isovalérico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido azelaico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico y ácido succínico; ácidos hidroxicarboxílicos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico y ácido málico; ácidos hidroxibenzoicos, por ejemplo ácido salicílico; y ácidos monocarboxílicos de piridina, por ejemplo ácido nicotínico, donde el método comprende:

proporcionar una suspensión acuosa de dióxido de α -germanio;

añadir a la suspensión acuosa de dióxido de α -germanio al menos un aminoácido, o al menos un aminoácido y al menos un ácido carboxílico;

calentar la mezcla resultante bajo agitación a una temperatura entre 40 y 100°C durante 2-14 horas, seguido de filtración y eliminación de agua para aislar un compuesto complejo de la solución acuosa.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura entre 80 y 100°C durante 4-10 horas, preferiblemente a una temperatura entre 85 y 100°C durante 4-6 horas.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el calentamiento bajo agitación se llevó a cabo hasta que se formó una solución clara.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los aminoácidos y los ácidos carboxílicos se añaden consecutivamente o como una mezcla, preferiblemente de acuerdo con uno de los siguientes procedimientos (a) - (c):

(a) se añadió un aminoácido a la suspensión acuosa de dióxido de α -germanio, la mezcla resultante se calentó bajo agitación a una temperatura entre 80 y 100°C durante 5-10 horas hasta que se formó una solución clara, después se añadió un ácido carboxílico y se continúa el calentamiento a 80-100°C durante 1-2 horas, después se filtró la solución y se eliminó el agua para obtener un compuesto complejo en una forma sólida;

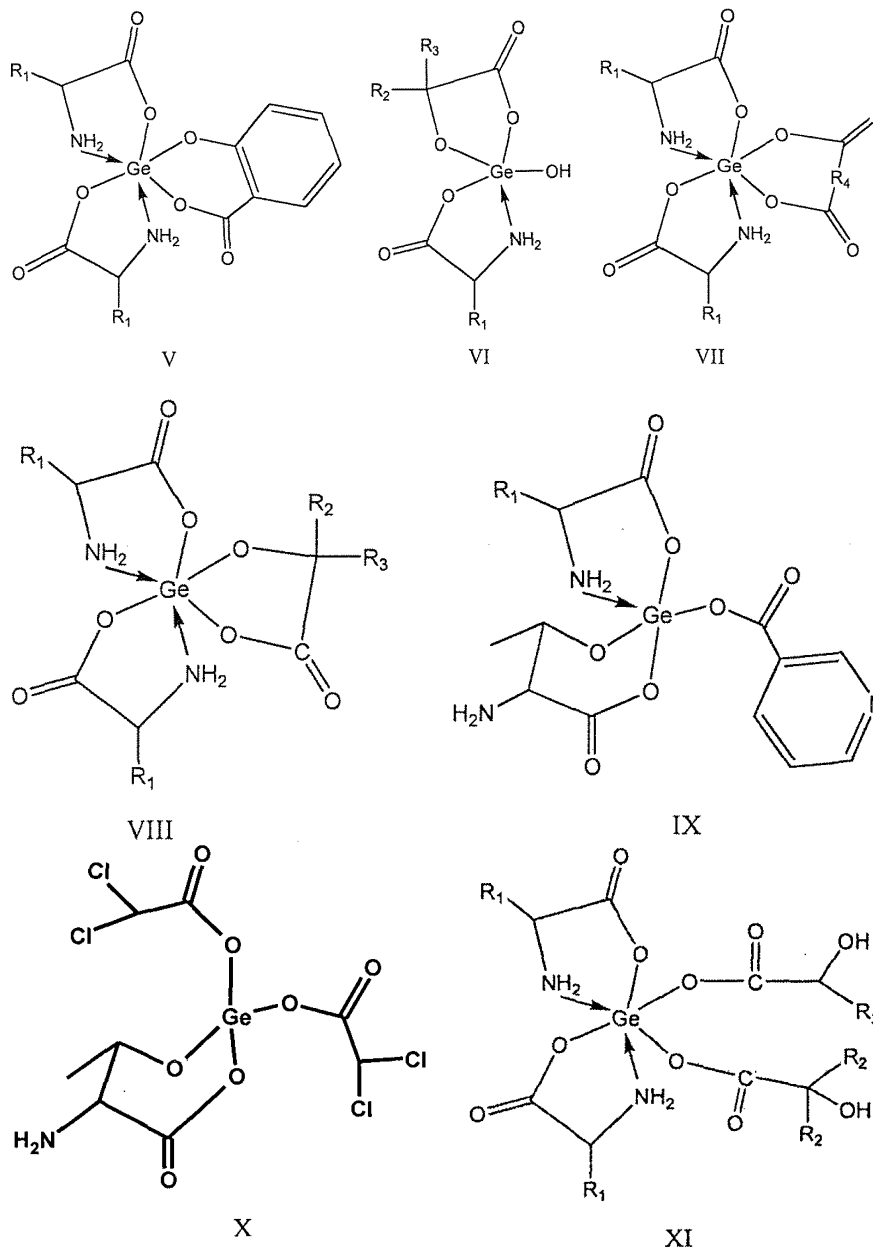
(b) se añadió el ácido carboxílico a la suspensión acuosa de dióxido de α -germanio, la mezcla resultante se calentó bajo agitación a una temperatura entre 80 y 100°C durante 5-10 horas hasta que se formó una solución clara, entonces se añadió un aminoácido y se continúa el calentamiento a 80-100°C durante 1-2 horas, se filtra la solución y se elimina el agua para obtener un compuesto complejo en una forma sólida;

(c) se añadió una mezcla de un aminoácido y un ácido carboxílico a la suspensión acuosa de dióxido de α -germanio, se calentó la mezcla resultante bajo agitación a una temperatura entre 80 y 100°C durante 2-10 horas hasta que se formó una solución clara, se filtró la solución y se eliminó el agua para obtener un compuesto complejo en forma sólida.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agua se eliminó mediante un método seleccionado del grupo que consiste en evaporación, destilación al vacío bajo calentamiento y liofilización (secado en frío).

6. Compuestos complejos de germanio con aminoácidos y ácidos carboxílicos que tienen las fórmulas estructurales V a XI:

5



10

en la que R1 representa un resto de α-aminoácido; R2 y R3 representan restos de ácido hidroxicarboxílico; y R4 representa restos de ácido dicarboxílico.

15 7. Los compuestos de germanio de acuerdo con la reivindicación 6, en los que los α-aminoácidos son seleccionados de arginina, glicina, ácido glutámico, lisina y treonina; y

en el que los ácidos carboxílicos son seleccionados del grupo que contiene ácido monocarboxílico que es ácido dicloroacético; ácidos dicarboxílicos que son ácido azelaico y ácido fumárico; ácidos hidroxicarboxílicos que son ácido cítrico y ácido málico; ácido hidroxibenzoico que es ácido salicílico; y ácido monocarboxílico de piridina que es ácido nicotínico.

20

8. Los compuestos complejos de germanio de acuerdo con la reivindicación 6 que tienen:

Fórmula estructural VII, en la que el aminoácido es arginina o treonina, y el ácido carboxílico es ácido azelaico o ácido fumárico; o

5

Fórmula estructural VI, en la que el aminoácido es lisina, y el ácido carboxílico es ácido cítrico; o

Fórmula estructural VIII, en la que el aminoácido es glicina o ácido glutámico, y el ácido carboxílico es ácido cítrico o ácido málico; o

10

Fórmula estructural V, en la que el aminoácido es lisina, y el ácido carboxílico es ácido salicílico; o

Fórmula estructural IX, en la que el aminoácido es treonina, y el ácido carboxílico es ácido nicotínico; o

15

Fórmula estructural X, en la que el ácido carboxílico es ácido dicloroacético, y el aminoácido es treonina; o

Fórmula estructural XI, en la que el aminoácido es glicina, y el ácido carboxílico es ácido cítrico y ácido málico.

20

9. Compuestos complejos de germanio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en los que el aminoácido es arginina y el ácido carboxílico es ácido azelaico.

10. Una composición farmacéutica o un medicamento que comprende, como un componente activo, un compuesto complejo de germanio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.

25

11. La composición farmacéutica o un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende, como un componente activo, un compuesto complejo de germanio, en el que el aminoácido es arginina y el ácido carboxílico es ácido azelaico.

30

12. La composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de enfermedades causadas por *Propionibacterium acnes*.

13. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para uso como componentes activos en productos de medicina, farmacéutica y veterinaria.

35

14. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que los compuestos son compuestos complejos de germanio en los que el aminoácido es arginina y el ácido carboxílico es ácido azelaico.

40

15. Uso de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 como un agente para productos cosméticos, en el que el aminoácido es preferiblemente arginina y el ácido carboxílico es preferiblemente ácido azelaico.

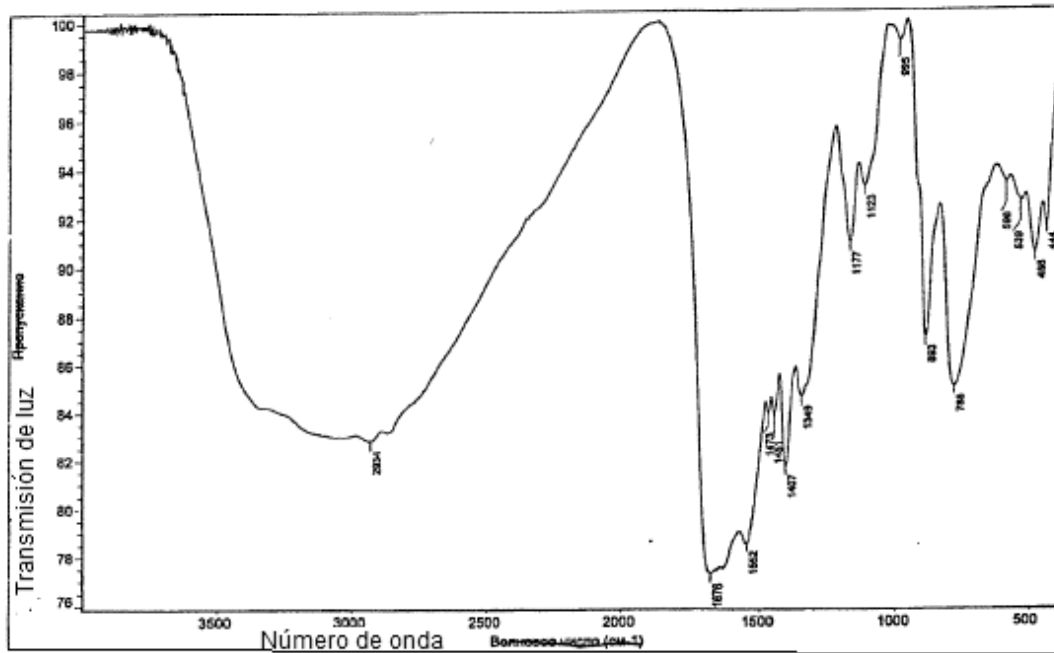


Fig. 1a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con arginina

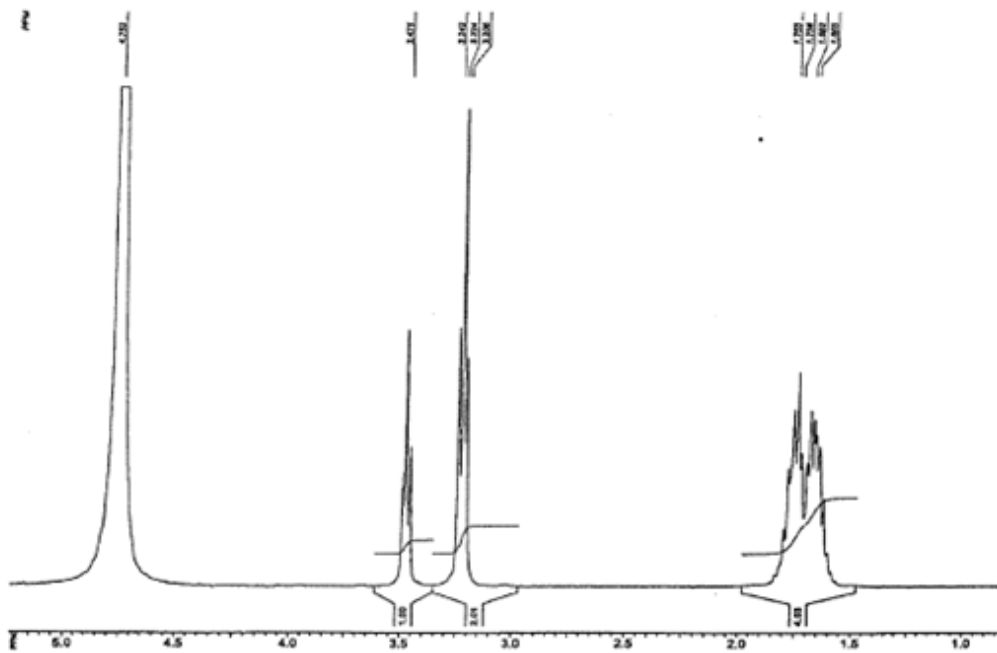


Fig. 1b. Espectro ¹H RMN en D₂O para un compuesto complejo de germanio con arginina

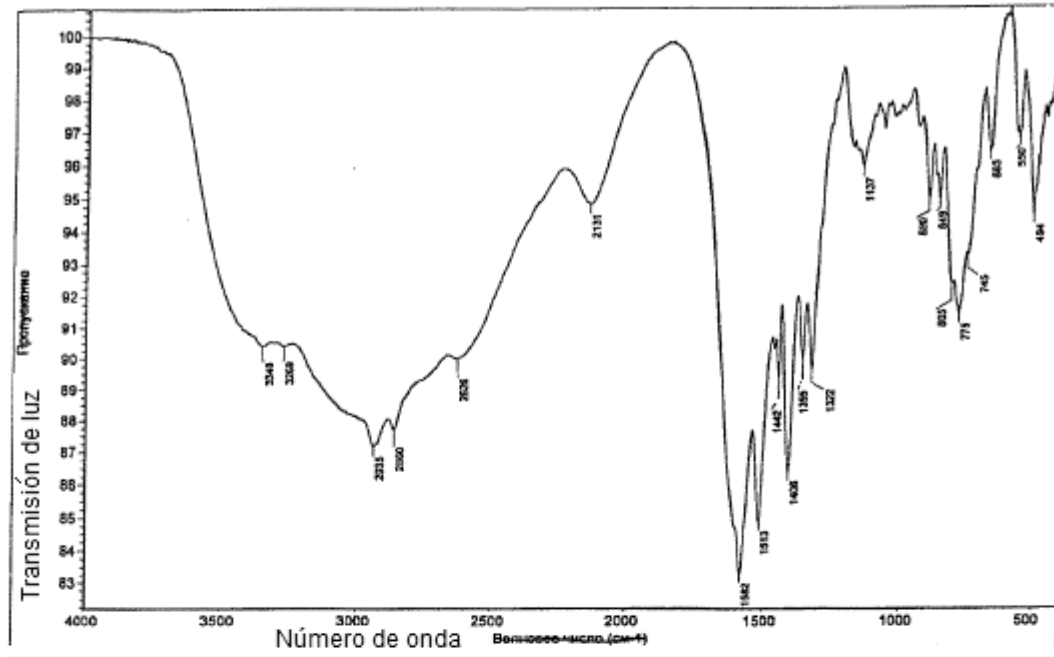


Fig. 2a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con lisina

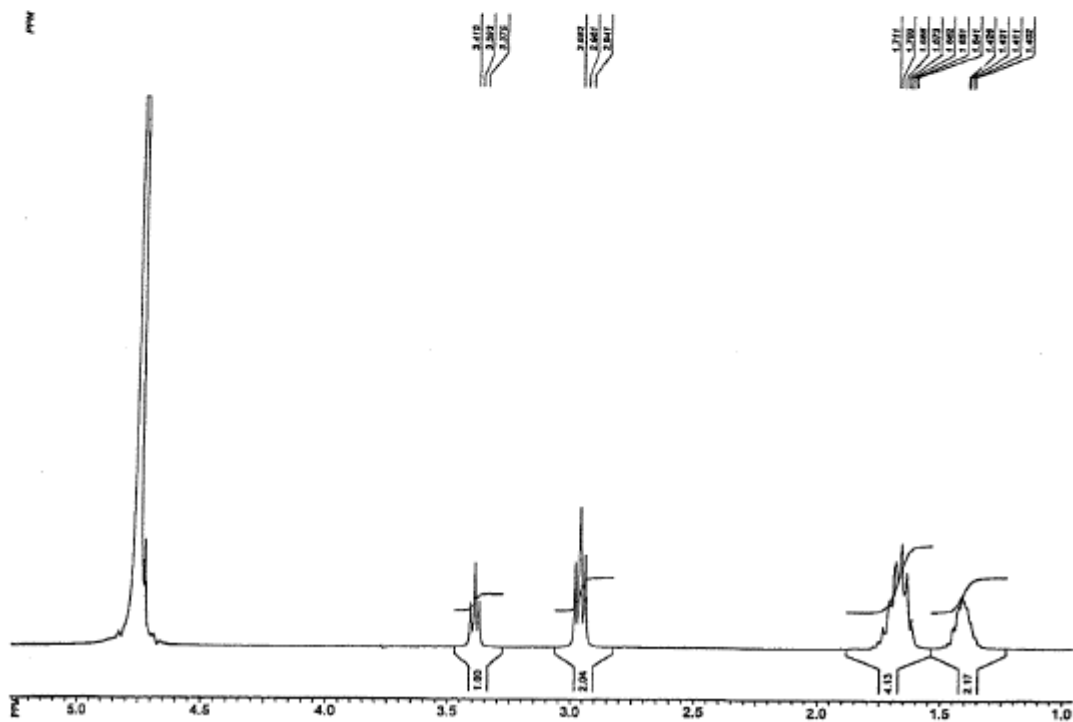


Fig. 2b. Espectro ¹H RMN en D₂O para un compuesto complejo de germanio con lisina

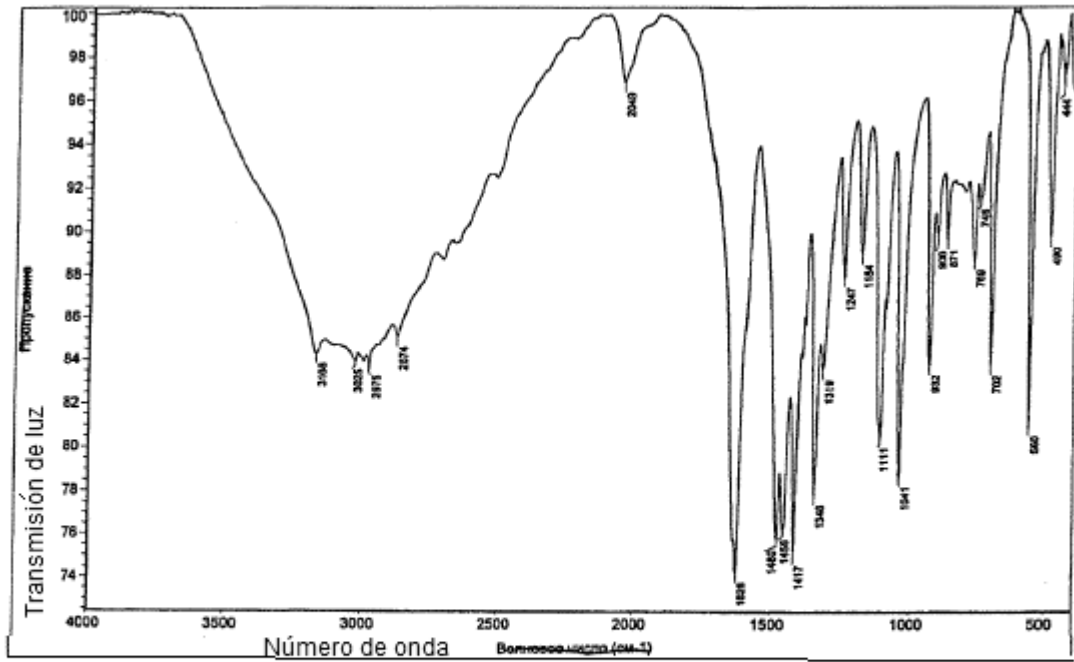


Fig. 3a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con treonina

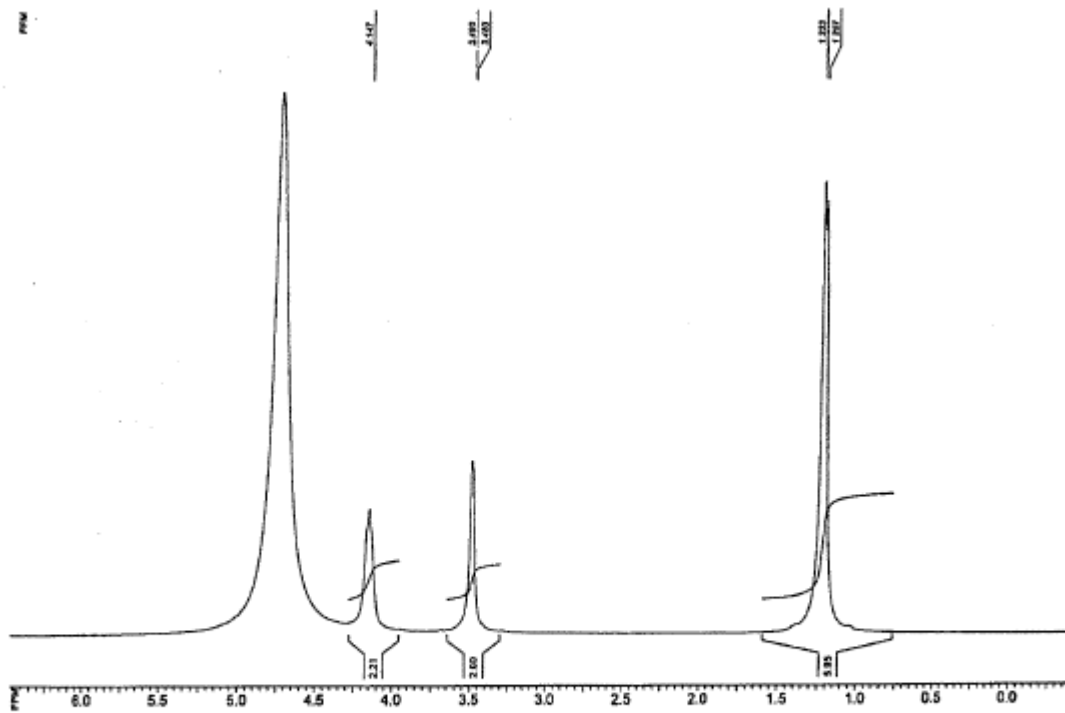


Fig. 3b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con treonina

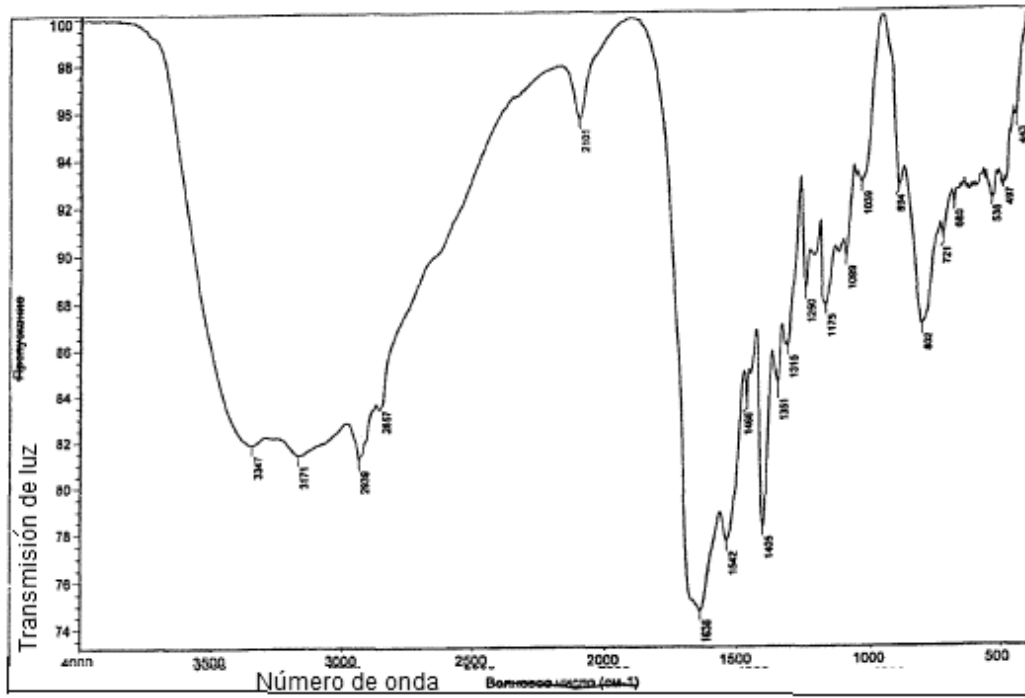


Fig. 4a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico

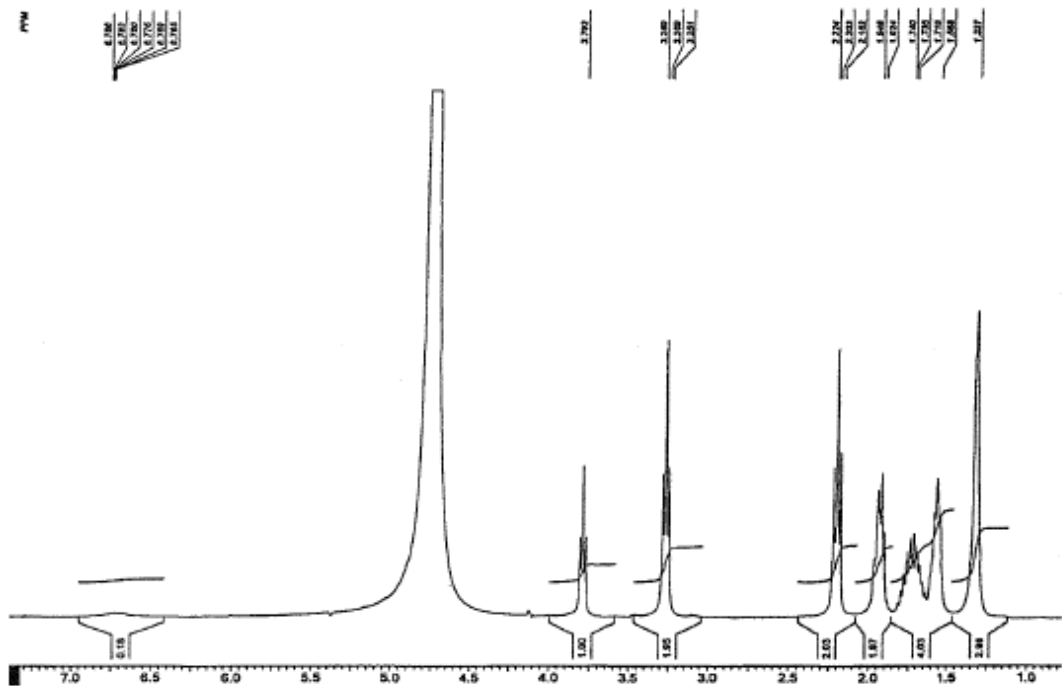


Fig. 4b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con arginina y ácido azelaico.

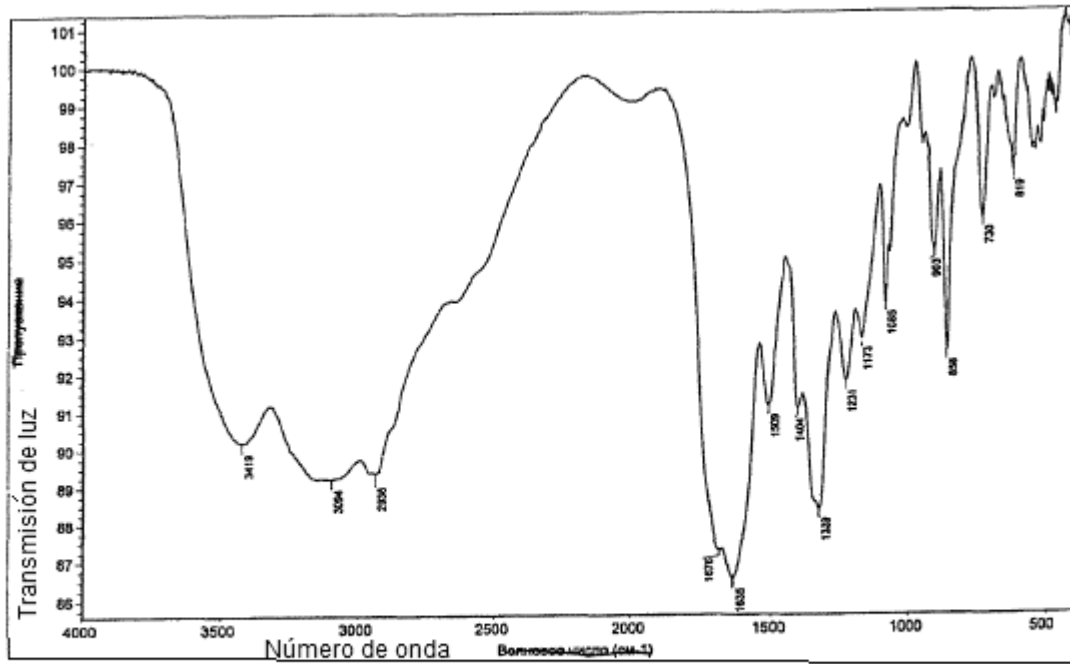


Fig. 5a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con lisina y ácido cítrico

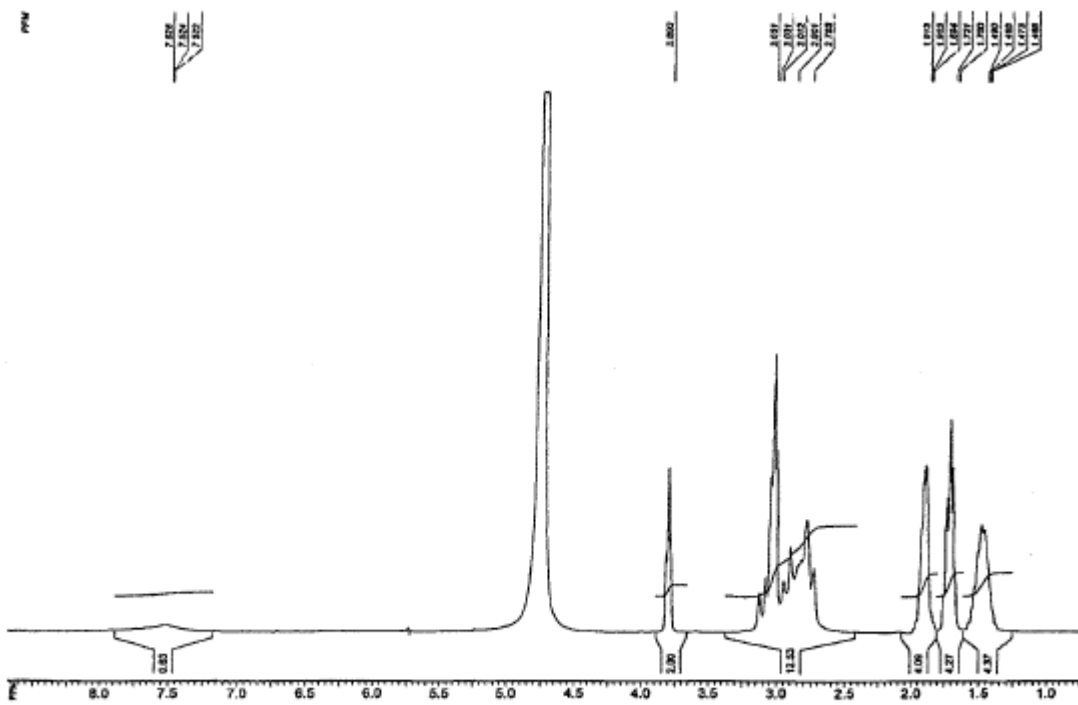


Fig. 5b. Espectro ¹H RMN en D₂O para un compuesto complejo de germanio con lisina y ácido cítrico

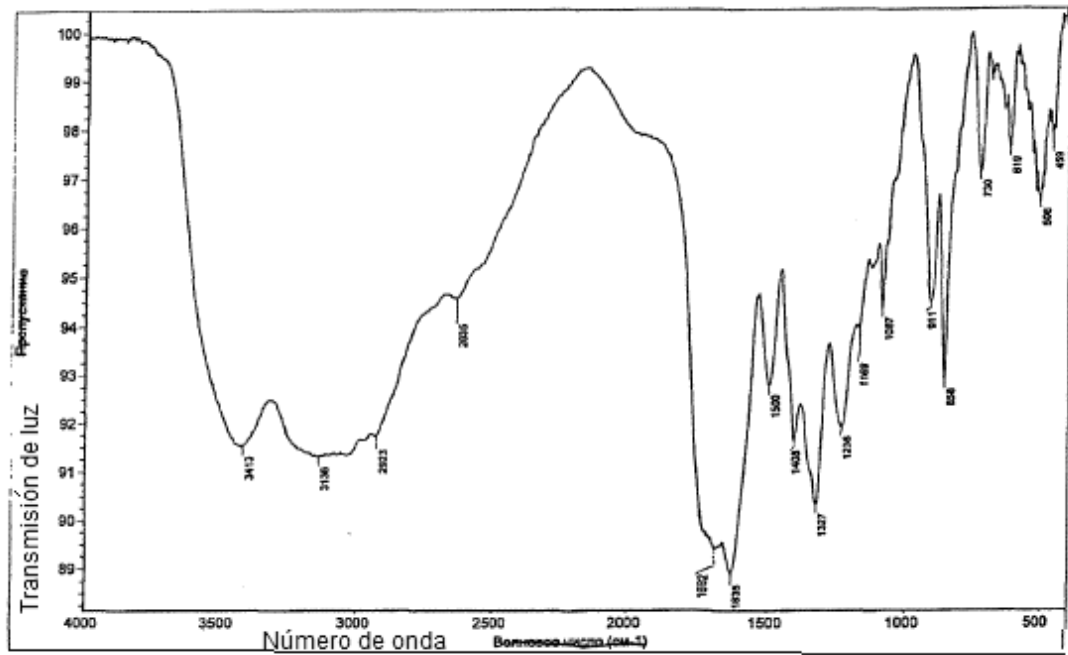


Fig. 6a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con glicina y ácido cítrico

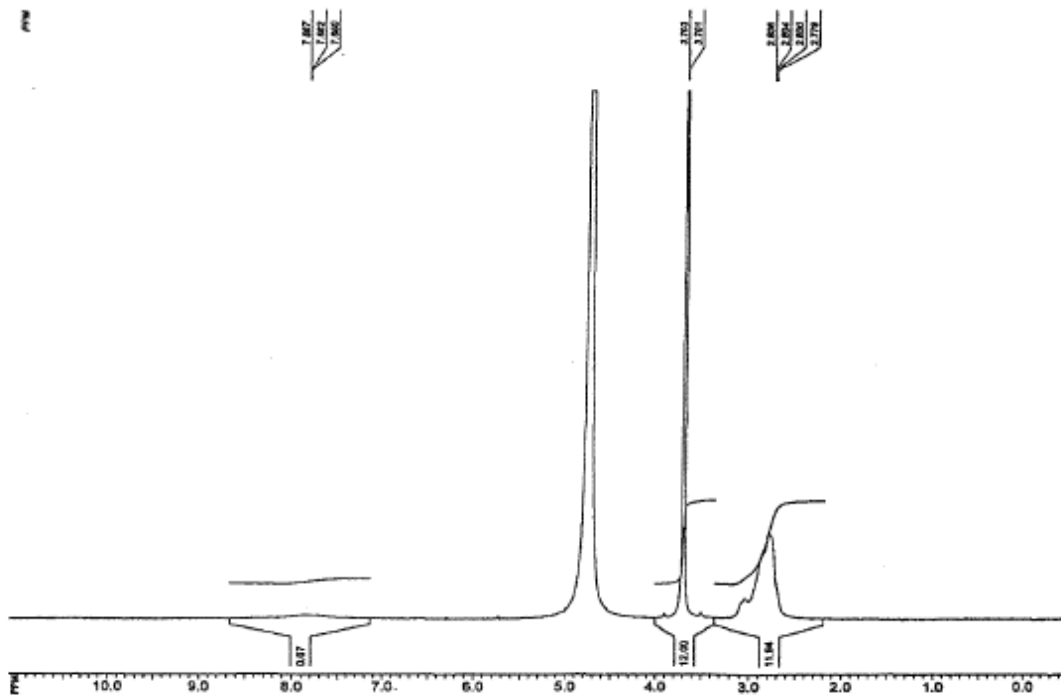


Fig. 6b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con glicina y ácido cítrico

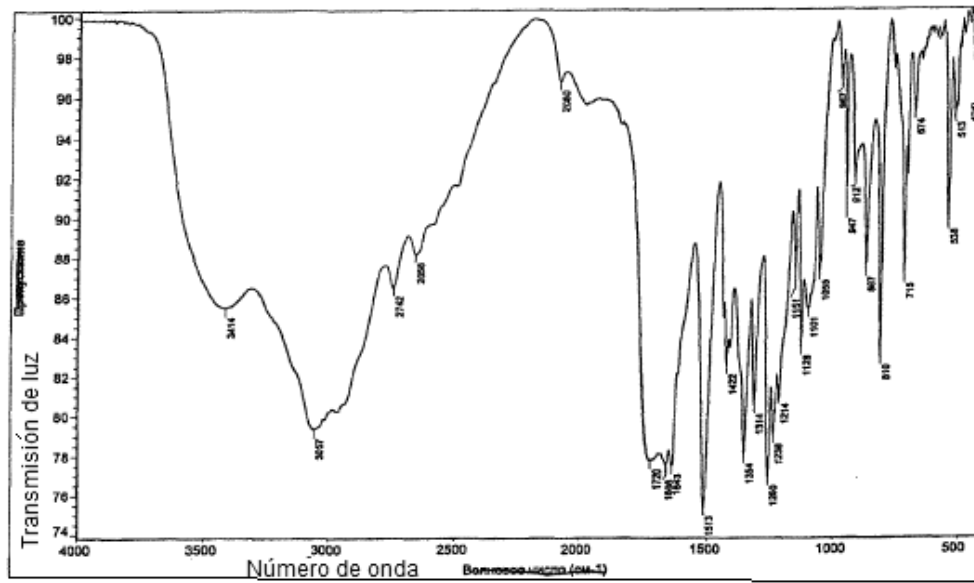


Fig. 7a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con ácido glutámico y ácido málico

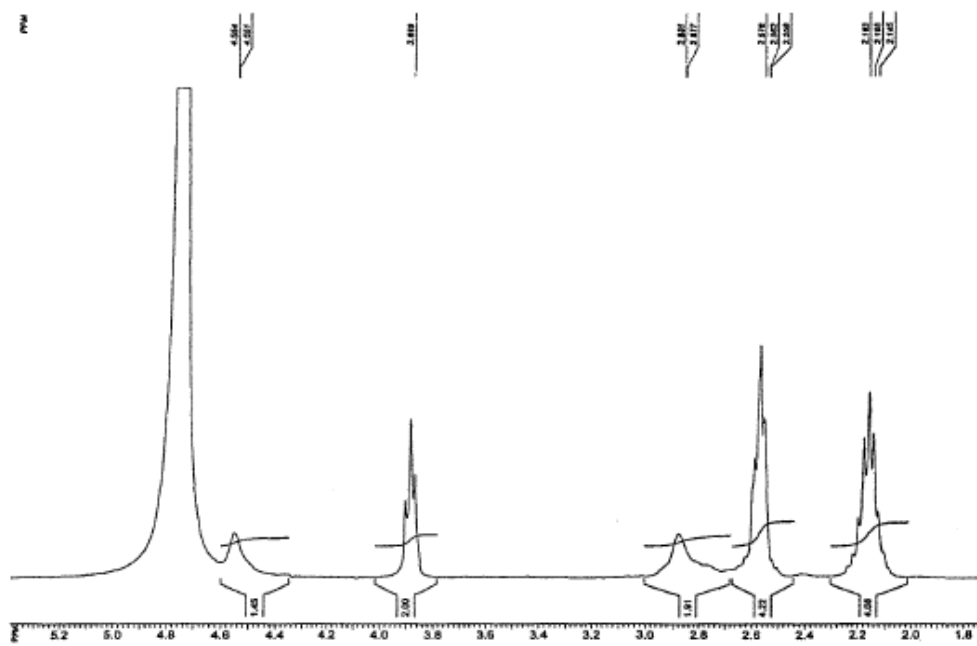


Fig. 7b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con ácido glutámico y ácido málico

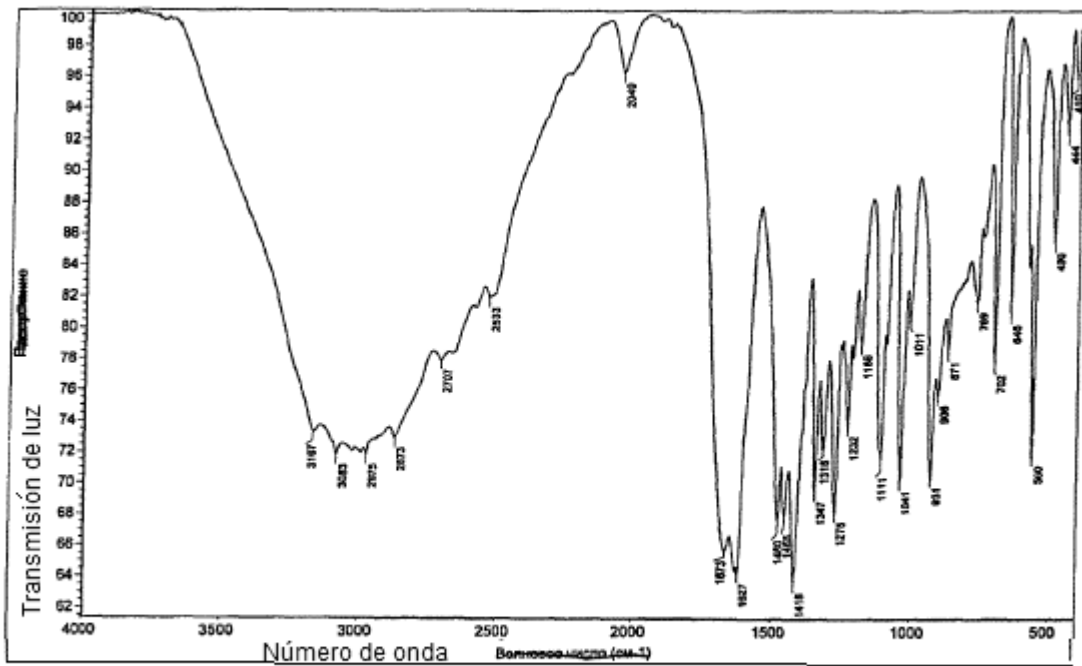


Fig. 8a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con treonina y ácido fumárico

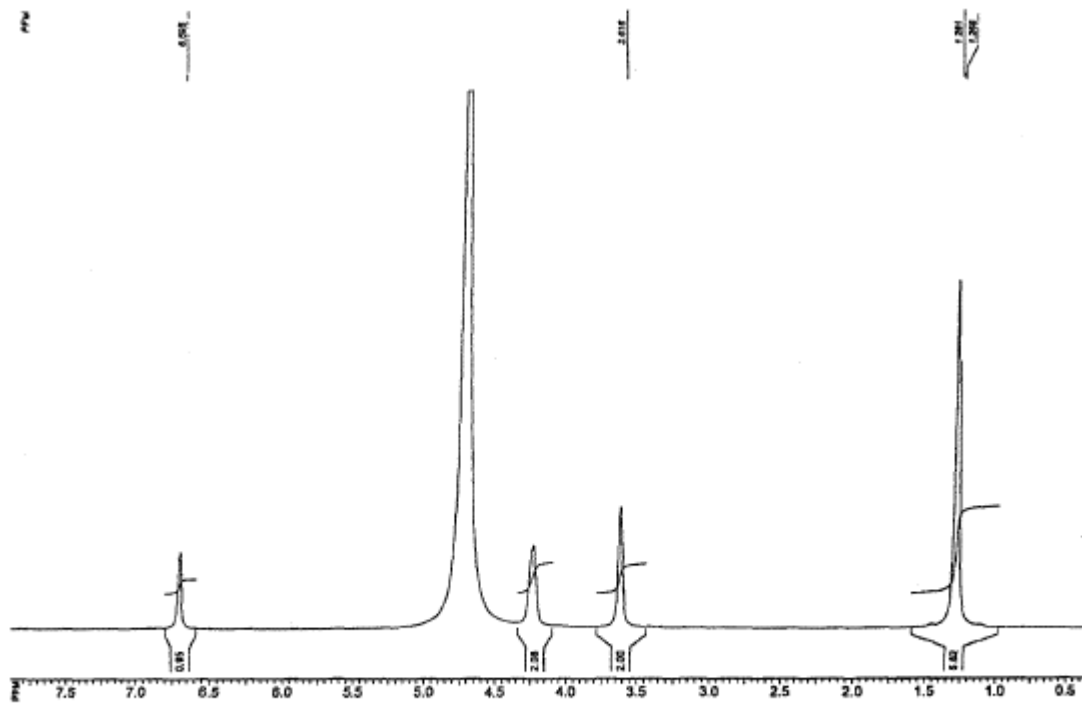


Fig. 8b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con treonina y ácido fumárico

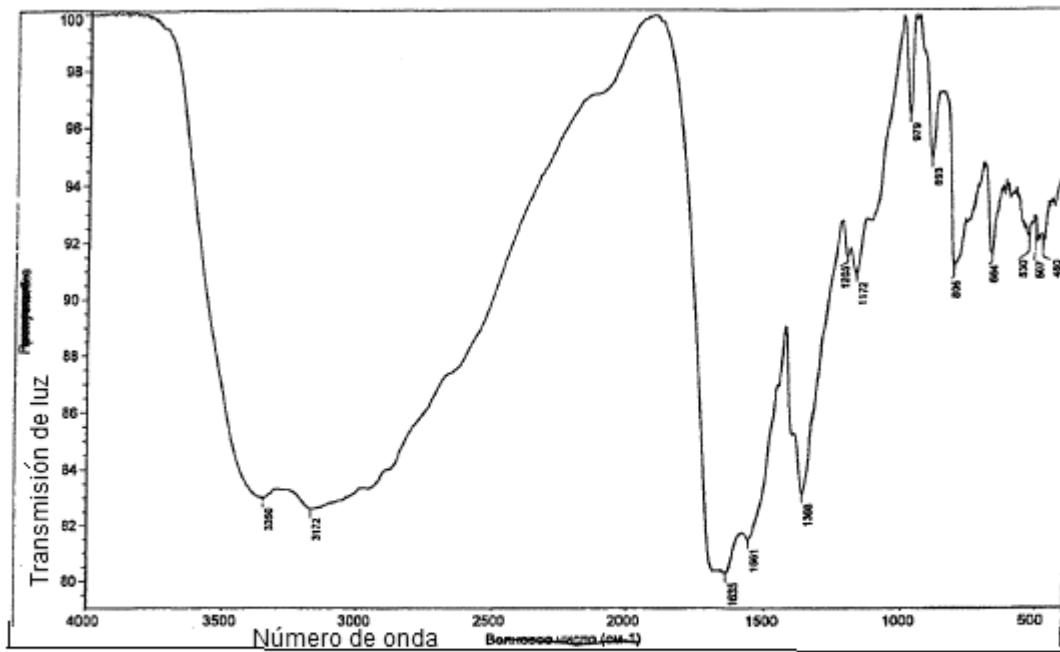


Fig. 10a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con arginina y ácido fumárico

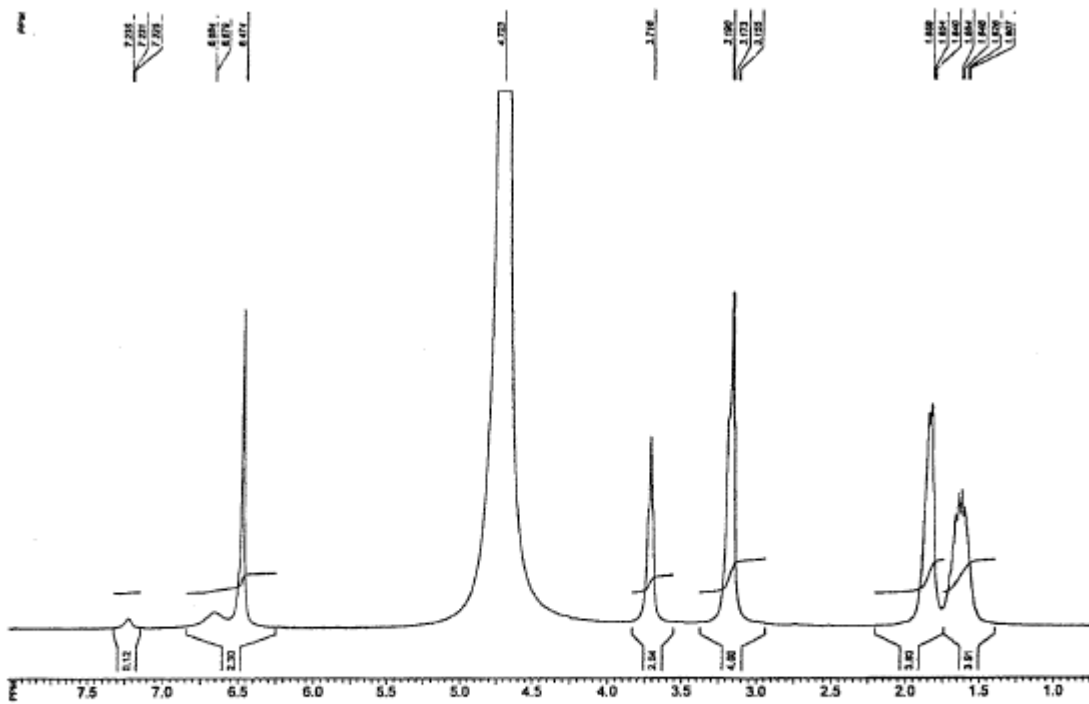


Fig. 10b. Espectro ¹H RMN en D₂O para un compuesto complejo de germanio con arginina y ácido fumárico

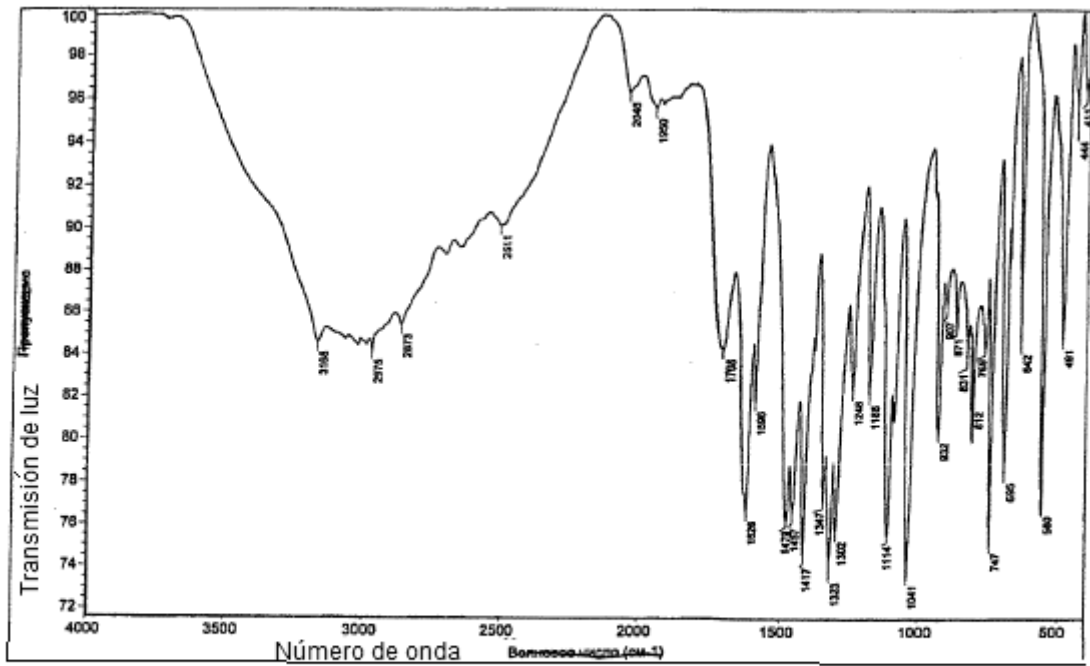


Fig. 11a. Espectro IR para un compuesto complejo de germanio con treonina y ácido nicotínico

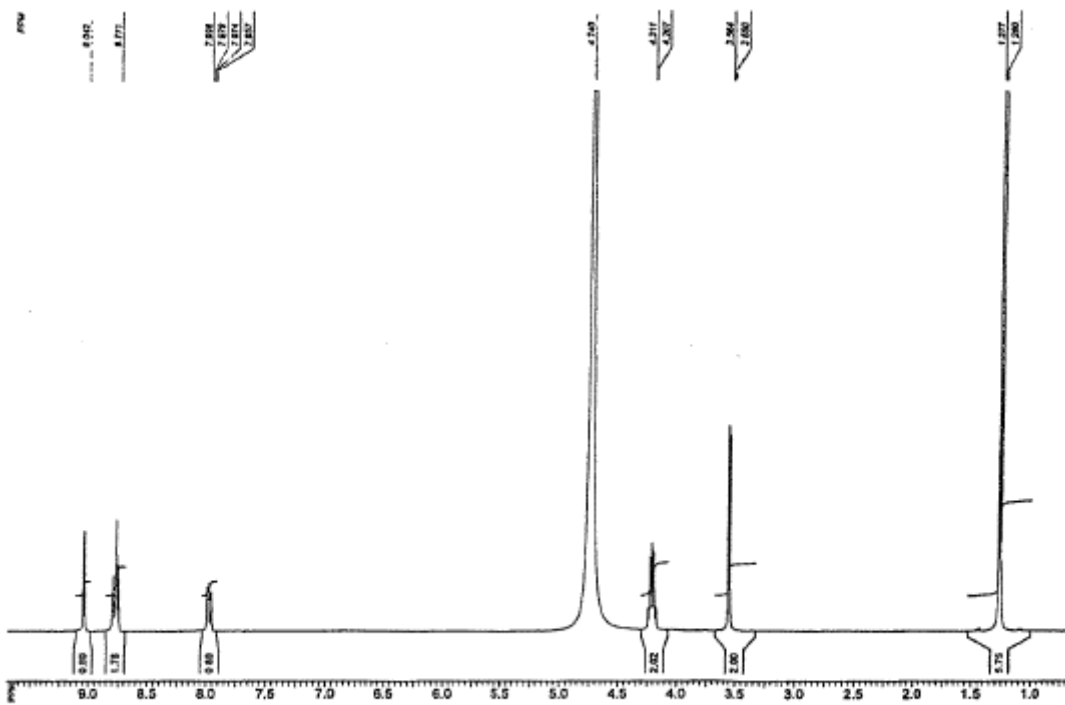


Fig. 11b. Espectro ^1H RMN en D_2O para un compuesto complejo de germanio con treonina y ácido nicotínico