



343875

343875

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (Main) (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO ANTIBIOTICAMENTE ACTIVO"

-----

Memoria Descriptiva

5 La menomicina es un antibiotico aislado del Streptomyces banbergiensis nov. spec. 3263 y de algunos otros microorganismos análogos cuya producción y obtención han sido descritos en la Patente de la Republica Federal Alemana 1.113.791. Su espectro de eficacia comprende esencialmente bacterias grampositivas; la eficacia "in vitro" viene a ser del mismo orden de magnitud que el de la penicilina y de la tetraciclina. La menomicina (complejo de menomicina) constituye una mezcla de varios componentes químicamente muy similares y eficaces antibioticamente. Mediante cromatografía de columna en gel de sílice, el complejo puede ser descompuesto en tres componentes: menomicina A, B, y C, (Patente Española 317, 603/65).

10

21.3075



Ahora bien, se ha comprobado que por hidrogenación catalítica de complejo de menomicina y respectivamente de los componentes A, B, y C, pueden obtenerse productos que ejercen contra los gérmenes grampositivos una acción antibiótica superior a la del producto nativo. La hidrogenación se verifica con empleo de catalizadores de metales nobles, preferiblemente platino o níquel de Raney, en disolventes polares adecuados, como agua, ácido acético glacial, alcoholes inferiores o dimetilformamida. Una bureta de gas como recipiente de reserva permite seguir cuantitativamente el desarrollo de la reacción. El producto de hidrogenación -previa separación del catalizador - puede ser aislado de la solución de reacción por evaporación del disolvente en vacío, o precipitación mediante adición de éter; para su ulterior purificación, se absorbe en poco metanol, se filtra, se precipita mediante adición de éter y se separa por centrifugación, pudiendose también eventualmente descomponer el complejo hidrogenado en los componentes individuales hidrogenados A, B y C por el procedimiento descrito en la Patente Española 317.603/65) para la separación de menomicina. La menomicina hidrogenada según la invención - y respectivamente sus componentes hidrogenados - se caracterizan por las constantes físicas siguientes:

Hidro-menomicina A:

35 Analisis elemental (sal de NH<sub>4</sub>): C, H, O, N, P.

C	46,9%
H	7,8%
N	6,1%
P	1,8%

40 Punto de fusión: 180 - 182° (desc.)

Espectro UV en tampón de fosfato (pH 7,0): maximun de absorción a 258 m $\mu$  (E<sub>1</sub><sup>1</sup> % / cm = 112), minimun de absorción a 226 m $\mu$  (E<sub>1</sub><sup>1</sup> % / cm = 28).

45 Espectro UV en HCl 0,1 n: maximun de absorción a 247 m $\mu$  (E<sub>1</sub><sup>1</sup> % / cm = 82), minimun de absorción a 223 m $\mu$  (E<sub>1</sub><sup>1</sup> % / cm = 40).

Espectro infrarrojo (en KBr): la sal de NH<sub>4</sub> tiene bandas a 2,95; 3,39; 3,42; 3,50; 5,82; 6,05; 6,16; 6,57; 7,15; 7,30; 7,57; 8,20; 9,50; 10,42; 11,80, y 13,00  $\mu$ .

Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice G:

50 R<sub>F</sub> 0,45 (sistema isopropanol/NH<sub>3</sub> 2n 70 : 30) y  
R<sub>F</sub> 0,70 (sistema etanol/agua 40: 10).

343875



Hidro-menomicina B:

Análisis elemental (sal de NH<sub>4</sub>): C, H, O, N, P,

55	C	43,6%
	H	6,9%
	N	6,4%
	P	1,8%

Punto de fusión : 180 - 182° (desc.)

Ausencia de absorción de UV.

60 Espectro infrarrojo (en KBr): la sal de NH<sub>4</sub> tiene bandas a 2,95; 3,39; 3,42; 3,50; 5,83; 6,00; 6,28; 7,18; 7,27; 7,55; 8,19; 9,50; 10,50; 11,18; 11,80; y 12,40 mμ .

Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice G:

65 Valores R<sub>F</sub> 0,36 (sistema isopropanol/H<sub>2</sub>O 2n 70 : 30) y 0,44 (sistema etanol/agua 40 : 10).

Complejo de hidro-menomicina :

Análisis elemental (sal de NH<sub>4</sub>): C, H, O, N, P.

70	C	44,8%
	H	7,0%
	N	6,3%
	P	1,8%

Punto de fusión: 178 - 180°.

Espectro UV en tampón de fosfato /pH 7,0): máximun de absorción a 258 mμ (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub> = 64), minimun de absorción a 230 mμ (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub> = 25)

75 Espectro UV en HCl 0:1 n: maximún de absorción a 258 mμ (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub> = 56) minimun de absorción a 223 mμ (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub> = 30).

Espectro infrarrojo (en KBr): la sal de NH<sub>4</sub> tiene bandas a: 2,95; 3,39; 3,42; 3,50; 5,82; 6,07; 6,50; 7,19; 7,30; 7,60; 8,17; 9,55; 10,42; 11,80; y 13,20 μ .

80 La mayor eficacia antibiotica fué determinada mediante ensayo sobre el Staphylococcus aureus P 209. Si se considera igual a 1 el efecto inhibitor del componente A de la menomicina (Patente Española 317.603/65). medido en el ensayo turbidimétrico contra el Staphylococcus aureas P 209, se obtiene en las mismas  
85 condiciones, para el componente A completamente hidrogenado, el valor inhibitor 2,0. Los productos parcialmente hidrogenados revelan un aumento de actividad algo menor. Para la menomicina B se obtiene después de una total hidrogenación el valor de inhibición 1,7 y para el complejo de menomicina completamente hidro-



343875

90 genado el valor de inhibición 1,4 (referido a A = 1).

El cuadro siguiente indica los aumentos de actividad previa hidrogenación con platino en ácido acético glacial:

	Valor de inhibición
Menomicina A	1
95 Hidro-menomicina A	2,0
Menomicina B	1,1
Hidro-menomicina B	1,7
Complejo de menomicina	0,8
Complejo de hidro-menomicina	1,4

100 Ejemplo 1

Se suspenden en 10 ml de ácido acético glacial 20 mg de óxido de platino y se reducen a platino metálico en el aparato de hidrogenación; luego, en atmosfera de hidrogeno, se añaden 100 mg de menomicina A y se hace actuar a temperatura ambiente, agitando mediante un imán agitador, hidrogeno, La absorción de hidrogeno, inicialmente, moderadamente rápida, se hace cada vez más lenta y cesa después de aproximadamente 3 días; en total, se absorben en este espacio de tiempo 8,85 ml de H<sub>2</sub> (0° C. 760 mm Hg) Previa filtración del catalizador, se evapora el ácido glacial en alto vacío, se absorbe el residuo en 10 ml de metanol, se vuelve a filtrar y se separa el producto de hidrogenación de la solución mediante precipitación con éter y centrifugación.

110 Ejemplo 2

Se disuelven en 10 ml de metanol 100 mg de complejo de menomicina (constituido por aprox. 60% de menomicina A, 30% de menomicina B y 10% de menomicina C) y se hidrogenan empleando el catalizador de platino anteriormente descrito. Al interrumpirse la reacción a las 24 horas, la absorción de oxigeno es de 10,5 ml (0° C, 760 mm Hg). El aislamiento del producto de hidrogenación se verifica con filtración del catalizador, precipitación por adición de éter y centrifugación.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el dia 3 de Septiembre de 1965, bajo el número F 47 079 IVa/12p, se acoge a los beneficios del articulo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del articulo 4º del Convenio de la Unión.

125



REIVINDICACIONES

130

1). Procedimiento para la obtención de un preparado antibióticamente activo, caracterizado por hidrogenarse catalíticamente un complejo de menomicina y respectivamente los componentes A, B y C en adecuados disolventes, aislarse por procedimientos conocidos de la solución de reacción el producto de la hidrogenación, filtrarse el mismo por disolución en alcohol y precipitarse, purificarse con éter y dársele una forma terapéuticamente adecuada.

135

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO ANTIBIOTICAMENTE ACTIVO".

Esta Memoria consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 5 de Agosto de 1.967