

365986

14 ABR. 1961



SECCION TECNICA
ASOCIACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: Case 10-2881. 3700/KU/MK.

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de un  
antibiótico.

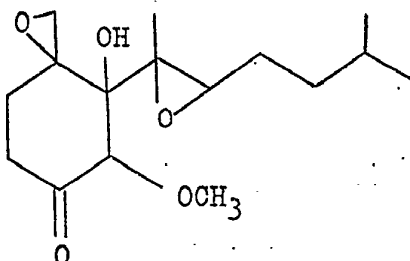
=====

*Solicitante*

SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

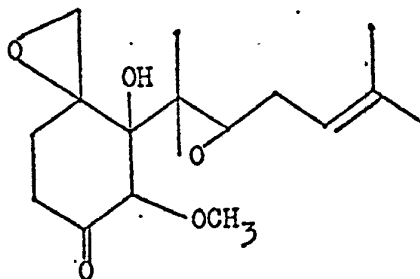
La presente invención se relaciona con un  
procedimiento para la producción de un nuevo deri-  
vado de antibiótico de fórmula I,



I



caracterizado porque se hidrogena catalíticamente el antibiótico SL 1846 de fórmula II.



II

La hidrogenación del antibiótico SL 1846 se efectúa preferentemente hidrogenando el antibiótico SL 1846 en un disolvente adecuado, con hidrógeno catalíticamente activado. Se usan preferentemente como disolventes los alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo metanol, pero también puede usarse acetato etílico. La hidrogenación se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 15 a 30°C bajo presión atmosférica o a una presión ligeramente elevada, en presencia de un catalizador de platino o de paladio, por ejemplo paladio sobre carbonato de calcio, carbón vegetal o sulfato de bario. El derivado hidrogenado del antibiótico SL 1846 obtenido en esta forma se purifica a continuación en forma de por sí conocida.

El antibiótico SL 1846, usado como material inicial, puede producirse de acuerdo con la Memoria de Patente Francesa No. 1.503.233.

El nuevo derivado de antibiótico inhibe la producción de anticuerpos y la formación de reacciones de inmunidad celular. Por lo tanto su uso está indicado en el tratamiento de enfermedades y condiciones acompañadas por reacciones de inmunidad indeseables. El nuevo derivado de antibiótico a una dosis de 5 a 100 mg/kg al día i.p. o



p.o. en ratones y ratas, y a una dosis de 1 a 20 mg/kg al día en monos y conejillos de Indias, que han sido inmunizados con eritrocitos ajenos, inhibe fuertemente o completamente la formación de hemaglutininas. Además suprime los síntomas de la encéfalomiелitis alérgica experimental en ratas y conejos, y retarda la repulsión de 5 transplantes de piel homóloga en ratones. La  $DL_{50}$  (toxicidad aguda) del derivado de antibiótico en los ratones blancos es superior a 1000 mg/kg al aplicarse en forma intraperitoneal. Una dosificación diaria adecuada indicada del nuevo derivado de antibiótico es de aprox. 10 a 500 mg.

El nuevo derivado de antibiótico puede usarse como medicamento por sí mismo o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicación entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se elabora el derivado de antibiótico 15 con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes.

Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón y talco;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- 20 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, 25 edulcorantes, colorantes y aromatizantes.



En el Ejemplo siguiente, que ilustra el procedimiento sin limitar en forma alguna el alcance de la invención, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

EJEMPLO:

5                    2,25 g del antibiótico SL 1846 se disuelven en 360 cc de acetato etílico y se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal durante 20 minutos en presencia de 2,25 g de paladio/carbonato de calcio (1:9). Después de separar el catalizador por filtración se evapora el filtrado hasta sequedad en un vacío y se cromatografía  
10 el residuo sobre 50 g de gel de sílice. Se efectúa la elución con cloroformo/metanol (995:5), volumen de las fracciones 50 cc. Las fracciones 4 a 9 contienen el derivado dihidro puro del antibiótico SL 1846.  $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$  (c = 0,44 en cloroformo).  
Espectro infrarojo véase el dibujo 1.



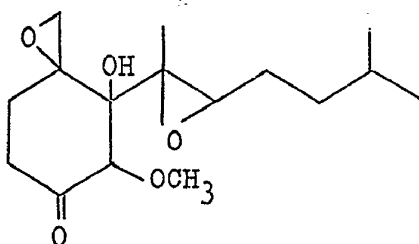
- N O T A -

14 ABR. 1968

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan

5. to no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 16 de abril de 1968, bajo el número 5565/68, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de un antibiótico, caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de un antibiótico, de fórmula I,

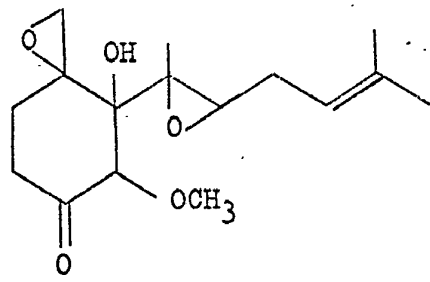


I

caracterizado porque se hidrogena catalíticamente el antibiótico SL 1846 de fórmula II.



14 ABR. 1969



II

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un antibiótico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, y planos adjuntos.

Esta Memoria consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola cara.

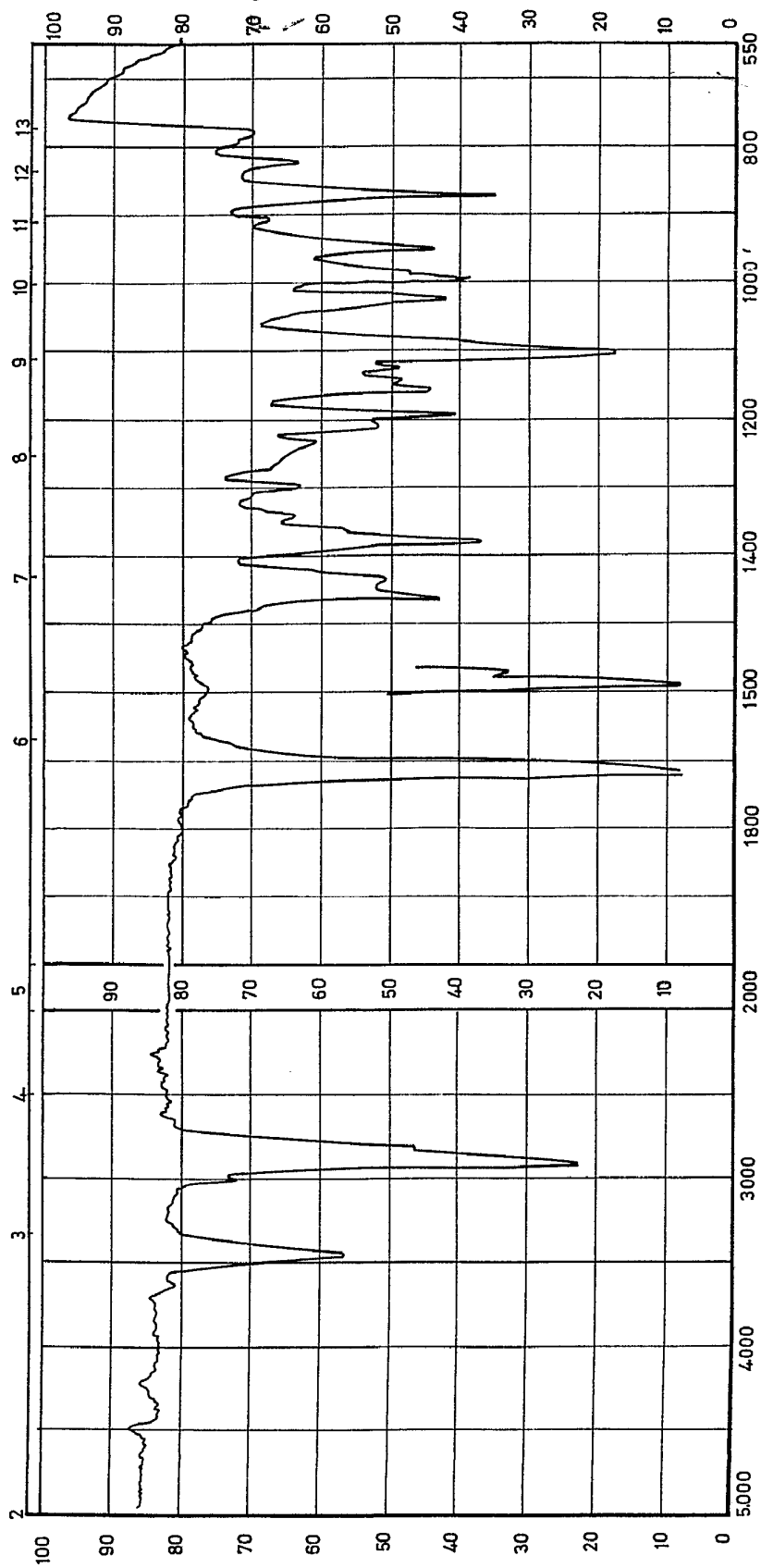
5.

Madrid

14 ABR. 1969

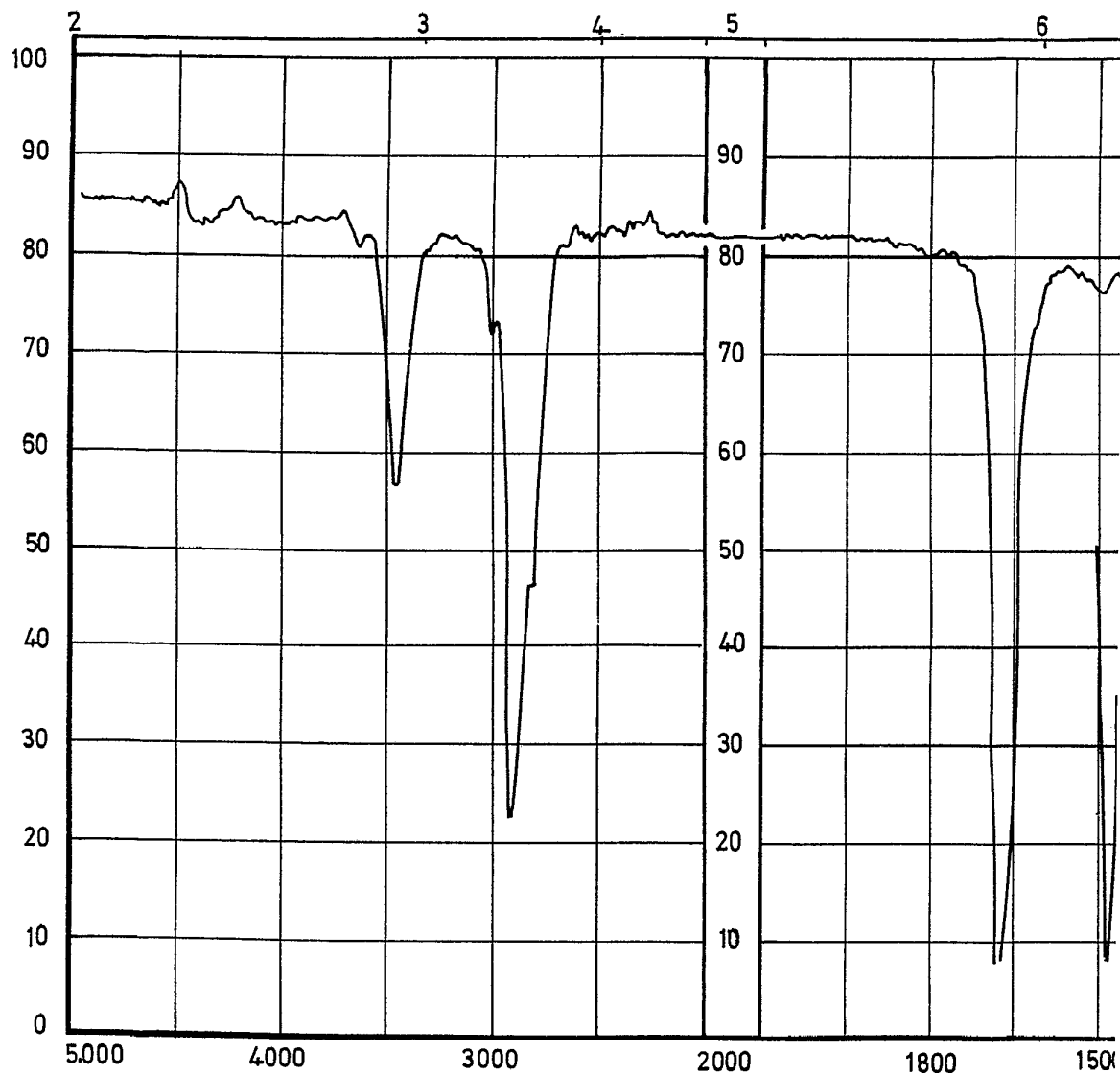
SANDOZ A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
por el Firmado F. Hernández Ruiz



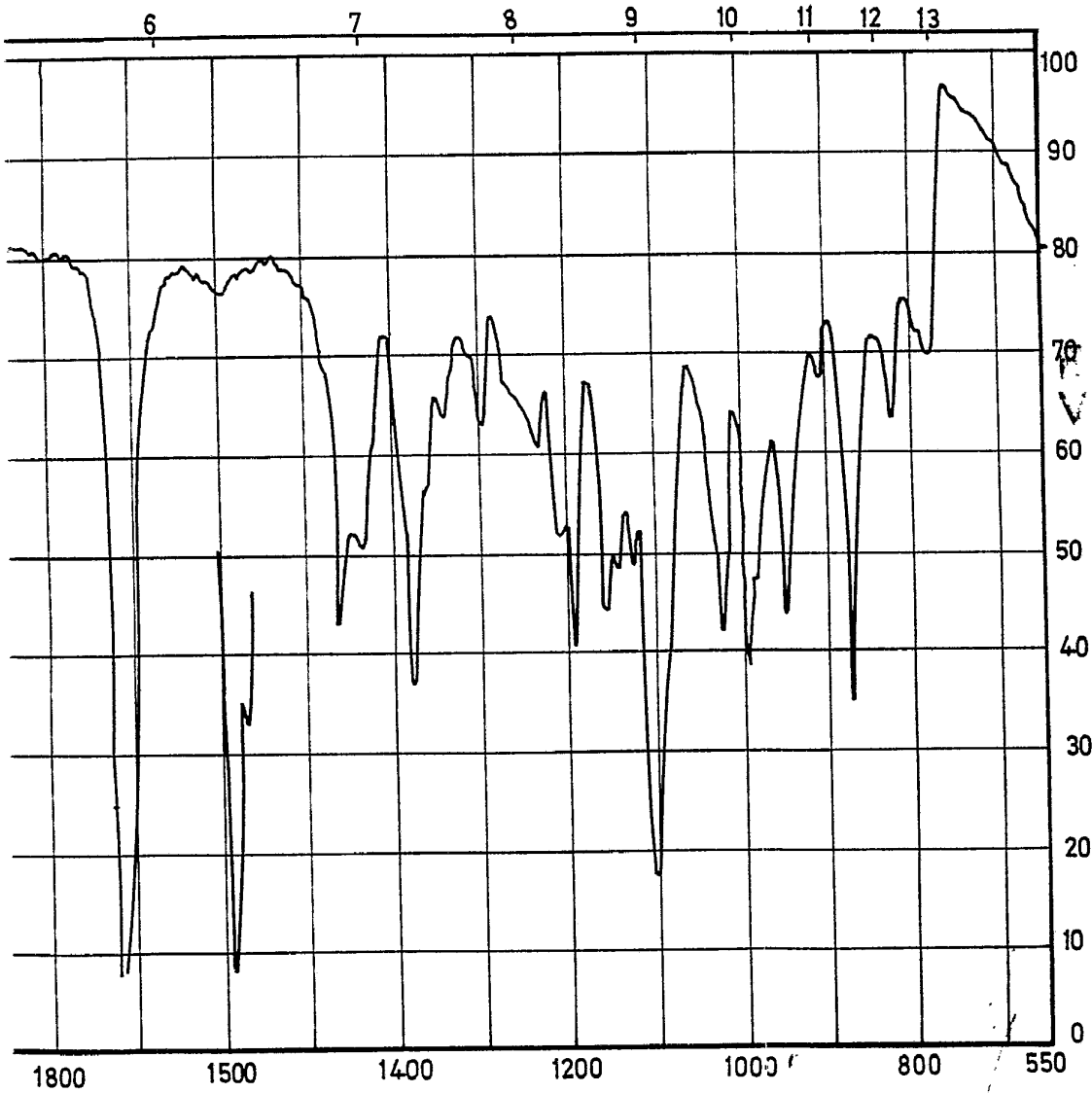
14 FEB 1963  
K. H. ...  
...

SANDOZ A.G.



17 ABR. 1969

17 ABR. 1969



VSCA

17 ABR. 1969

Rodriguez

RODRIGUEZ ALFARO Y MOSES