

2 OCT. 1973



Int. Cl.²: C07D // A61M

PATENTE DE INVENCIÓN

Caso 10-2880/III.

3700/RE/CS.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

386986

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ANTIBIOTICO.

=====

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

=====

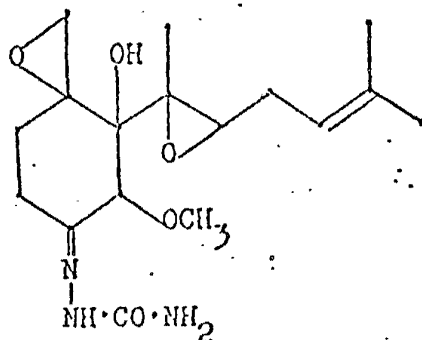
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción del nuevo derivado de antibiótico de fórmula III:

BAD ORIGINAL

386986 - 2 -



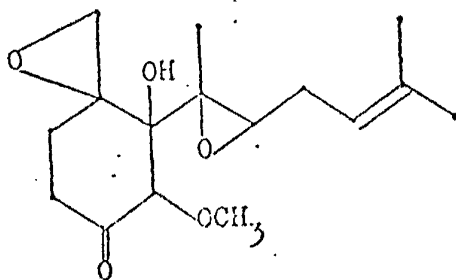
10-2880 /III



III

El nuevo derivado puede obtenerse de acuerdo con la invención

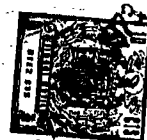
condensando el antibiótico SL 1346 de fórmula IV:



IV

5 con semicarbacida o una sal de ésta para dar el compuesto de fórmula III.

La condensación de la invención se efectúa preferentemente añadiendo un agente ligador de ácidos, por ejemplo acetato de sodio o carbonato de potasio, a una solución alcohólica de una sal de la semicarbacida, por ejemplo



386986

clorhidrato de semicarbácida en metanol o etanol, añadiendo la solución de semicarbácida resultante a una solución alcohólica del antibiótico SL 1846 y dejando reposar la mezcla durante varias horas a una temperatura por debajo de 30°C, preferentemente a temperatura ambiente.

5 La semicarbazona de fórmula III del antibiótico SL 1846 obtenida en esta forma puede luego purificarse 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. 1.505.233.

10 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. Una dosificación de 2 a 120 mg/kg al día i.p. o p.o. de l nuevo derivado de antibiótico inhibe fuertemente o completamente la
15 formación de hemaglutininas en ratones, ratas, monos y conejillos de Indias, que han sido inmunizados con eritrocitos ajenos. El nuevo derivado de antibiótico además suprime los síntomas de la encéfalo-mielitis alérgica experimental en ratas y conejos y retarda la re-
20 pulsión de transplantaciones de piel homóloga en ratones. La LD₅₀ (toxicidad aguda) de l nuevo derivado de antibiótico en los ratones blancos es superior a 1000 mg/kg i.p. Una dosificación diaria adecuada indicada de l nuevo derivado de antibiótico asciende a aprox. 10 a 500 mg.

386986

- 4 -



10-2880/III

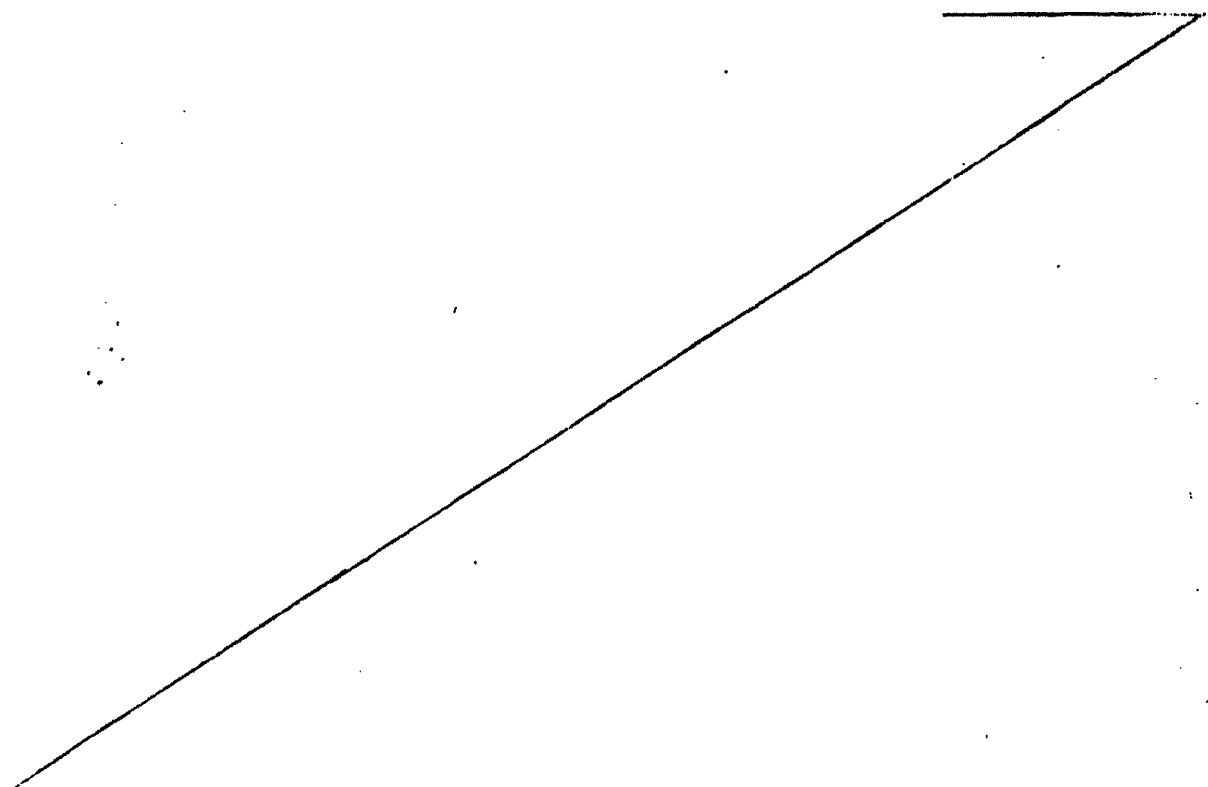
El nuevo derivado de antibiótico puede usarse como medicamento por sí mismos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicación entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se puede elaborar el derivado

5 antibiótico 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;
- 10 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,

15 edulcorantes, colorantes y aromatizantes.



386986

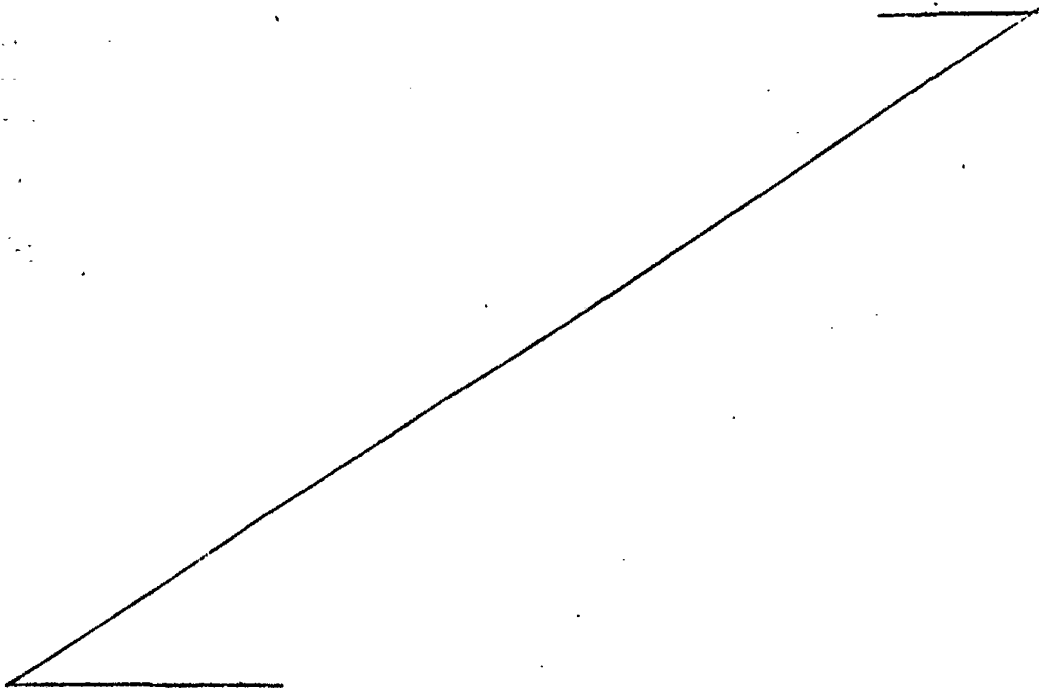


10-2880/III

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

EJEMPLO :

5 Se trituren 4,1 g de clorhidrato de semicarbaida y
6,2 g de acetato sódico . 3 H₂O, se añaden 60 cc de metanol absoluto,
se filtra y el filtrado se añade a una solución de 2 g del antibiótico
SL 1846 en 20 cc de metanol. Después de reposar a 20° durante
20 horas se evapora la solución hasta sequedad en un vacío. El residuo
10 se cromatografía sobre 70 g de óxido de aluminio neutro, actividad III.
Se efectúa la elución con cloroformo/metanol (99:1), volumen de las
fracciones 100 cc. Las fracciones 2 a 6 proporcionan la semicarbazona
pura de fórmula III, la que se disuelve en una pequeña cantidad de
éter y se añade por gotas a una cantidad 10 veces mayor de pentano,
15 con lo cual se obtiene un precipitado cristalino con un P.F. de
87-90°. Espectro infrarojo véase el dibujo 3.



-6- 386086



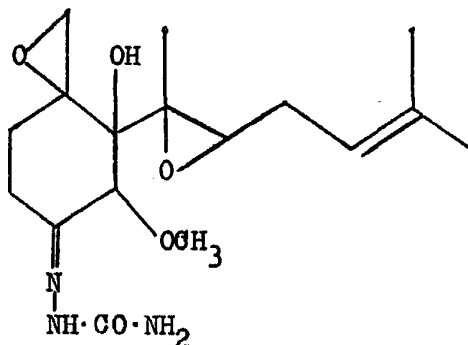
NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas -

5. son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes - presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: -
10. 5564/68 de 16 de abril de 1968; 5566/68 de 16 de abril de 1968 y 5567/68 de 16 de abril de 1968; 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 -
15. OBTENCION DE UN ANTIBIOTICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de un antibiótico de fórmula III,

20.



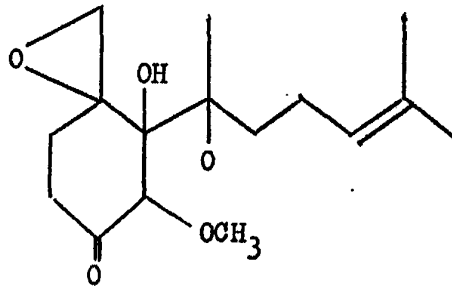
III

25.

caracterizado porque se condensa el antibiótico SL 1846 de fórmula IV: .

30.

-2 OCT 1973



IV

5.

con semicarbácida o una sal de ésta, preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos, preferentemente acetato de sodio o carbonato potásico, preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, a una temperatura inferior a los 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de un antibiótico -

15.

tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por - - una sola cara.

-2 OCT. 1973

20.

Madrid,

SANDOZ A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MOUET
 No. de Firmados: L. GOMEZ ACEBO Y MOUET