

435249

Int. Cl.: C07D 501/00

NUMERO 435-249

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un-a

PATENTE DE INVENCIÓN

SOLICITANTE: LABORATORIOS CUSI, S.A.

RESIDENCIA: MASNOU (Barcelona)

INVENTORES: Dr. D. Pablo ARIÑO MAESTROJUAN,
Dr. D. Enrique Meléndez Andreu y
D. Rafael Beaus Codes, todos ellos
de nacionalidad española.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS
DE CEFALOSPORINAS".

Prioridad: Patente n.º del

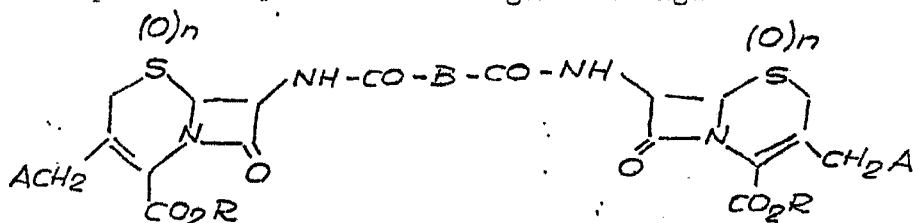
PT/jv.

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
5 dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
10 al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
30 con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
18 de Noviembre de 1.935).

1 El objeto de la presente invención es la obtención
de nuevos derivados de los ácidos cefalosporánicos, pudién-
dose representar por la fórmula general siguiente:



donde $n = 0, 1$

10 A = nucleófilos distintos del grupo acetoxi, y que
generalmente pueden ser de tipo aromático o he-
teroaromático.

15 R = H, Na, K, NH_4 , sales de aminas no tóxicas, o un
radical de un alcohol que pueda desprenderse fácilmente des-
pués por los métodos usuales de reducción, tales como p-me-
toxibencílico, di-p-metoxifenil-metanol, trifenilmetanol, -
difenilmetanol, benzoiloximetanol, p-nitrobencílico, ter-bu-
tílico, 2, 2, 2-tricloroetanol, pivaloiloximetanol, acetilo-
ximetanol, etc.

20 B puede ser nada, cualquier radical hidrocarbonado
lineal o ramificado, cicloalcanico sustituido o no, aromá-
tico, heterocíclico o heteroaromático.

Estos productos se obtienen a partir de compuestos
de fórmula (I) en que A es igual a hidrógeno y acetoxi, sola-
mente acetoxi, haciéndolos reaccionar con nucleofilos.

25 CONDICIONES DE REACCIÓN.-

30 La reacción puede efectuarse convenientemente, for-
mando una disolución o suspensión del ácido cefalosporánico
elegido o de sus sales o esterés en un medio acuoso u órga-
no-acuoso, y agregando a continuación una disolución de un
agente nucleófilo más fuerte que el grupo acetoxi.

1

Las temperaturas de reacción pueden variar entre 0 y -70° C, dependiendo de los reactivos particulares empleados.

5

El curso de la reacción puede seguirse por cualquiera de las técnicas usuales, como por ejemplo polarimetría, electroforesis, o análisis cromatográfico tanto en papel como en capa fina.

10

El producto final puede aislarse de la mezcla reaccionante por cualquier método conveniente y usual en la química de Cefalosporinas.

15

Con objeto de aclarar suficientemente la memoria se incluyen en esta diversos ejemplos de realización que en ningún caso podrán tomarse como limitativos sino que son puramente ilustrativos y muestran distintas realizaciones prácticas obtenidas a partir de las características esenciales de la invención.

EJEMPLO 1.-

20

N, N'-Tereftaloilamida bis(7- amino, 3-(2,4-dihidroxifenil)metil, 3-cefem, 4-carboxílico).

25

Una solución de 674 mg. de N, N'-Tereftaloilamida del bis (7-amino, 3-acetoximetil, 3-cefem, 4-carboxílico) en 6 ml. de NaOH 1 N, 10 ml de agua y 10 ml de acetona se enfría a 0° C. A la solución anterior, se añade gota a gota una solución de resorcinol (504 mg en 10 ml de acetona). Finalizada la adición se calienta el conjunto 3 horas a 30-35°C. Se evapora la acetona al vacío y se añaden 15 ml de agua se filtra, y acidula hasta pH=3. Se filtra el precipitado y se recristaliza obteniéndose el producto arriba mencionado.

30

EJEMPLO 2.-

1

N,N'-Tereftaloilamido bis (7-amino, 3-(3'-indolil)metil, 3-cefem, 4-carboxílico).

El procedimiento es semejante al del Ejemplo 1, pero substituyendo el resorcinol por el indol.

5

EJEMPLO 3.-

N, N'-Tereftaloilamido bis (7-amino, 3-(3'-N-metilindolil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico).

El procedimiento es semejante al del Ejemplo 1, pero substituyendo el resorcinol por el N-metilindol.

10

EJEMPLO 4.-

N, N'-Tereftaloilamido bis (7-amino, 3-(1-piridil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico).

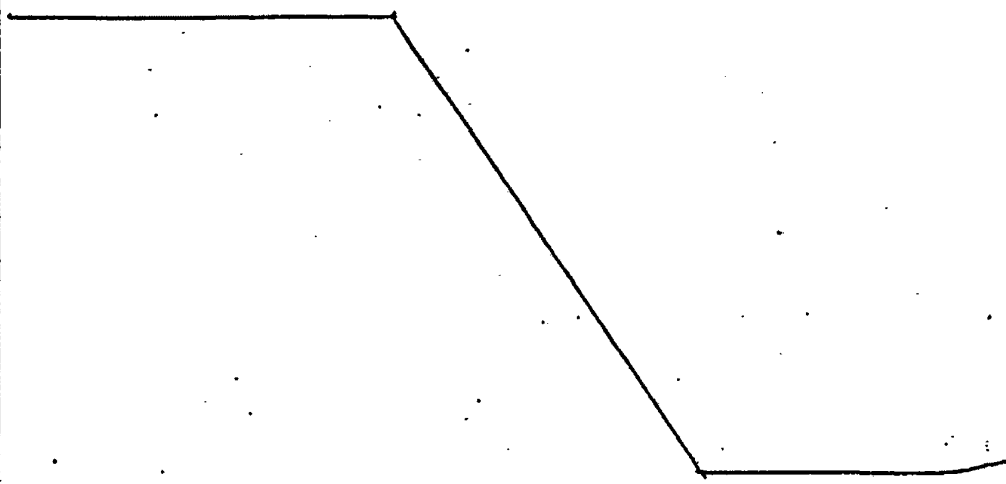
15

A una solución de 674 mg. de N, N'-tereftaloilamido bis (7-amino, 3-acetoximetil, 3-cefem, 4-carboxílico) en 20ml de tampón piridina-acetato, se añadieron 3'32 mg de ioduro potásico. El conjunto se sometió a agitación durante 10 horas a temperatura ambiente, y a continuación se siguió un tratamiento a base de pasar el líquido por una columna Dowex IX8. El eluido neutro se concentró a vacío y se recristalizó. Resulta el compuesto arriba mencionado en forma de betaina.

20

25

30



1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

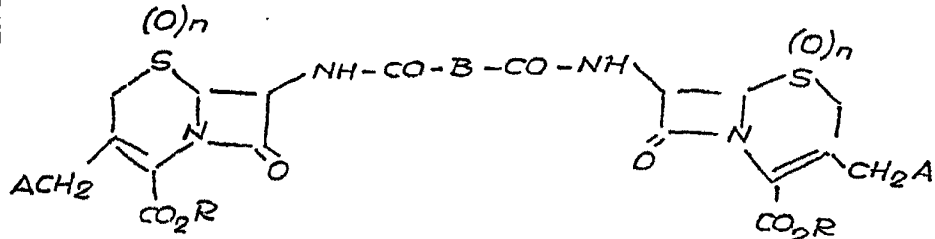
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVA-
DCOS DE CEPALOSPORINAS", caracterizados esencialmente porque
consisten en obtener separadamente la formula



A= H y acetoxi o bien dos grupos de acetoxi .

10 R= H, Na, K, NH₄, sales de aminas no tóxicas, o un ra-
dical de un alcohol que pueda desprenderse fácilmente por -
los métodos usuales de reducción, tales como p-metoxibencí-
licomdi-p-metoxifenilmetanol, trifenilmetanol, difenilmeta-
nol,benzoiloximetanol, p-nitrobencílico,-ter- butílico, - -
15 2, 2, 2-tricloroetanol, pivaloiloximetanol, acetiloximeta-
nol, entre otros, y que B puede ser nada, cualquier radical
hidrocarbonado lineal o ramificado, cicloalcánico, sustitui-
do o no, aromático, heterocíclico, o heteroaromático, obte-
niéndose por reacción en solución acuosa, o acuoso-orgánica,
20 de cualquiera de los compuestos de dicha fórmula con nucleó-
filos más potentes que el grupo acetoxi, tales como resorci-
nol, indol, N-metilindol, piridina, 4-metilpiridina, tiosul-
fato sódico o restos heterocíclicos como 1H-1, 2, 3-triazol-
5-il, 1, 3, 4 triazol-2-il, 5-metil-1, 3, 4-triazol-2-il, -
25 -1H-1,2, 4, triazol-5-il, 1-fenil-3-metil-1H-1, 2, 4-triazol-
5-il,4, 5-dimetil-4H-1, 2, 4-triazol-3-il, 4-fenil-4H-1, 2,
4-triazol-3-il, 1H-tetrazol-5-il, 1-metil-1H-tetrazol-5-il,
1-etil-1H-tetrazol-5-il, 1-isopropil-1H-tetrazol-5-il,1-ci-
clopentil-1H-tetraol-5-il, 1-fenil-1H-tetrazol-5-il,1,2,3-
30 tiadiazol-5-il,1,3,4-tiadiazol-2-il, 2-metiltio -1,3,4-tia-

1 diazol-5-il, 1, 2, 4-oxadiazol-5-il, 1, 2, 3-oxiadiazol-5-il,
1,3,4-oxadiazol-5-il, 2-metil-1,3,4, oxadiazol-5-il, 2-(tie-
5 nil-2)-1,3,4-oxadiazol-5-il, o sulfocianuro amónico en pre-
sencia o no de catalizadores tipo Yoduro Potásico, obtenién-
dase en algunos casos en forma de betaina o sal interna, -
implicando entonces el paso a través de una resina intercam-
biadora de iones.

2^a -Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: -
10 "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE CEFALOSPO-
RINAS".

Todo tal y como queda reivindicado en la presente
memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografía-
das.

15 Madrid, 3 de marzo de 1.975

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20 

25

30