



4443451

Int. Cl. CO7F//A61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALTER, S.A.

RESIDENCIA: Mateo Inurria -30- MADRID -16-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO.

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....



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 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  
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-  
10 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.

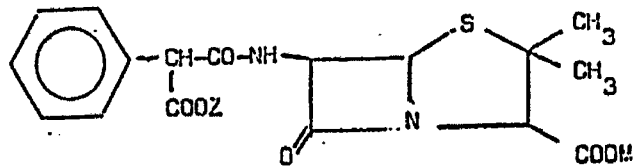
20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-  
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-  
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-  
ria, constituye una novedad industrial, con características  
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-  
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  
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de  
30 18 de Noviembre de 1.935).



1

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de ciertos ésteres del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hept-6-il)-2-fenil-malonámico, de fórmula general (1)

5



( 1 )

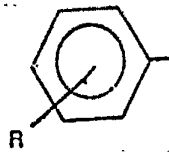
10

donde Z es un resto arilo o alquilo y M es un metal alcalino. Varios ejemplos de sustituyentes Z se encuentran en la Tabla 1

Tabla I

15

A) Z arílico :



donde R = 2-Cl; 3-Cl; 3-CF<sub>3</sub> ; 2,4-Cl<sub>2</sub>; -3,4-Cl<sub>2</sub>; 3,5-Cl<sub>2</sub>; 4-fenil; 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 2-alil.

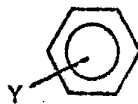
20

B) Z alquílico : CH<sub>3</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-

CH<sub>3</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-

(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-CO-NH-CH<sub>2</sub>-

25

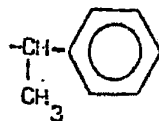


-CO-NH-CH<sub>2</sub>- donde Y = H; 3-CF<sub>3</sub> ; 2-CH<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub>; 4-CH<sub>3</sub>; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl

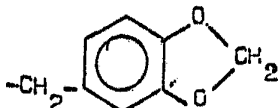
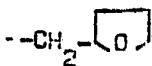
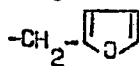
30



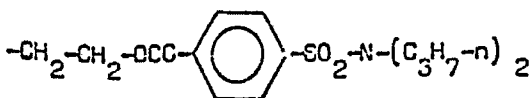
1



5



10



15

El amplio espectro de actividad bactericida del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonámico (fórmula I donde Z=H), le ha hecho idoneo en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes Gram-negativos ( Pseudomonas aeruginosa, Proteus, etc.). No obstante solo puede ser administrado por via parenteral, ya que oralmente se inactiva por acción del jugo gástrico.

20

Los ésteres antes mencionados (I), presentan el mismo espectro antibacteriano, con la enorme ventaja de resistir la acción del jugo gástrico, lo cual se pone de manifiesto mediante los niveles de antibiótico en sangre - después de la administración oral.

25

Una dosis comparativa de 300mg/kg de peso en ratas macho Wistar permite comprobar la absorción y actividad de los productos mediante los niveles en sangre a las - dos horas de la administración.

30

En la Tabla 11 se indican los resultados frente a

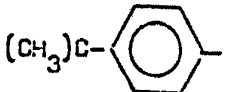
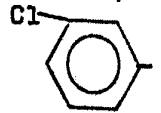
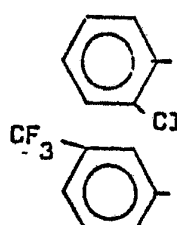
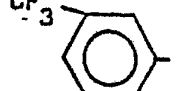
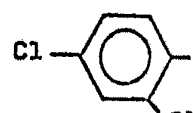
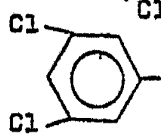
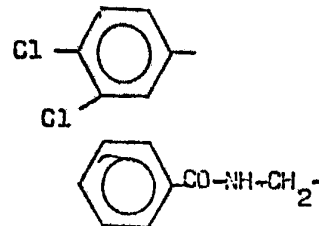
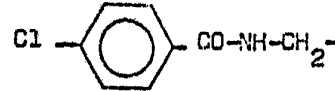
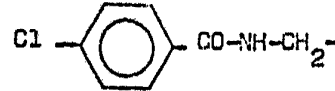


1 Bacillus subtilis y Pseudomonas aeruginosa NCTC 10701.

Las concentraciones alcanzadas en sangre están expresadas en mcg/ ml. Z es el sustituyente representado en la fórmula (I).

5

TABLA II

	Z	B.subtilis	Ps. aeruginosa
10		0,8	14,0
		3,2	14,1
15		2,4	21,7
		3,3	19,1
20		4,8	34,7
		4,1	7,4
25		2,0	25,5
		55,0	8,9
30		38,2	0

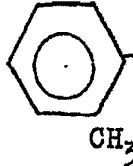


1 (continuación tabla II)

Z

B.subtilis Ps.aeruginosa

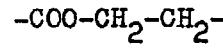
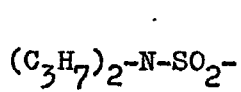
5



9,2

0

10



0,6

15,9

15

La obtención de estos ésteres se realiza haciendo - reaccionar el ácido fenilmalónico con cloruro de tionilo, en relación molar 1:1 en el seno de un disolvente inerte - como éter etílico, y en presencia de un catalizador como piridina. A continuación se adiciona el compuesto alcohólico o fenólico Z-OH, (ejemplos del sustituyente Z se encuentran en la Tabla I) y una base como la trietilamina.

20

El producto resultante se hace reaccionar con cloruro de tionilo, en el seno de un disolvente inerte como cloroformo, y una vez eliminado éste y disuelto el producto - en acetona se adiciona a una solución de ácido-6-amino penicilánico en bicarbonato acuoso con acetona y una base como hidróxido sódico.

25

Una vez purificado el producto resultante (I), se - elimina el agua, en que se encuentra disuelto, por evaporación a vacío a baja temperatura. Todos ellos, se caracterizaron por espectroscopia I.R. y R.M.N., y rotación específica.

30

Bien entendido que tanto el catalizador como los disolventes empleados no tienen otro carácter que el meramen-



1 te ilustrativo.

Una posible forma de dosificación podría ser la siguiente fórmula por cápsula del Nº 0 (según U.S.P.)

5 Ester 3-Clorofenílico del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hep-6-il)-  
2-fenil-malonámico ..... 500 mg  
Talco ..... 8 mg  
Estearato magnésico ..... 2 mg

E J E M P L O

10 Método general de obtención de ésteres del ácido-N-(-2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonámico

15 A) Obtención de los monoésteres del ácido fenilmalónico.

A una solución de 0,20 moles de ácido fenilmalónico en 100 ml de eter seco se añaden 0,21 moles de cloruro de tionilo, y 0,2 ml de piridina como catalizador, manteniendo a reflujo la disolución durante 3 hrs.

20 Se elimina a presión reducida el disolvente y los residuos de cloruro de tionilo, y al producto resultante se adicionan 100 ml de eter seco y 0,21 moles de alcohol o fenol correspondiente, y 0,20 moles de trietilamina, manteniendo la reacción a reflujo durante 2,5 hrs.

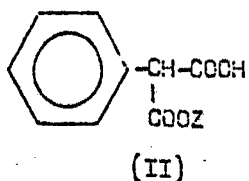
25 Una vez a temperatura ambiente el producto de reacción se lava con 50 ml de agua, y se extrae con solución saturada de bicarbonato hasta alcalinidad de las aguas extraídas. Los extractos acuosos reunidos se lavan con 100 ml de eter y se adiciona ClH 10N hasta pH = 1, extrayendo a continuación la fase acuosa cuatro veces con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con 100 ml de agua 4 ve-

30



1 ces, se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el  
 disolvente resultando así un producto oleoso que solidifi-  
 ca de una mezcla de benceno/ n-hexano. La gran mayoría de  
 los monoésteres, de fórmula general (II), recristalizan de  
 5 benceno/ n-hexano y se encuentran en la Tabla (III). Su es-  
 tructura se comprobó por espectroscopía I.R., R.M.N. y mi-  
 croanálisis.

10



15

Tabla III

Z	P.f. °C
A) Arílicos	
donde R =	
2-Cl	79-81
3-Cl	80-90
3-CF <sub>3</sub>	76-78
2,4-Cl <sub>2</sub>	111-112
3,4-Cl <sub>2</sub>	120-130
3,5-Cl <sub>2</sub>	108-110
4-fenil	124-125
4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	39-42
2-nit	50-52
B) Alquílicos	
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>2</sub> -	54-55
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -	líquido
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-CO-NH-CH <sub>2</sub> -	líquido

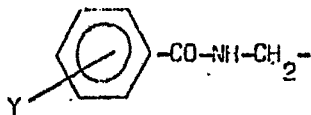
20

25

30



1

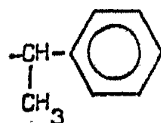


donde Y =

5

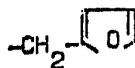
H	35-37	35-37
3-CF <sub>3</sub>		45-47
2-CH <sub>3</sub>		líquido
3-CH <sub>3</sub>		líquido
4-CH <sub>3</sub>		líquido
2-Cl		líquido
3-Cl		líquido
4-Cl		líquido

10

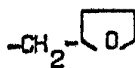


líquido

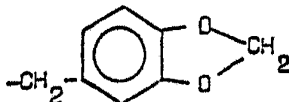
15



67-69

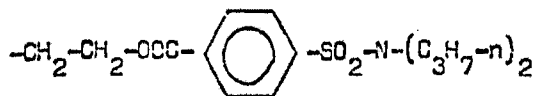


líquido



77-79

20



116-118

25

B) Ésteres del ácido N- (2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo-(3,2,0)-hept-6-il)-2-fenil-malonámico.

30

A 0,02 moles de monoéster del ácido fenilmalónico - disueltos en 100 ml de cloroformo se adicionan 10 ml de cloruro de tionilo, manteniendo la reacción a reflujo durante dos horas. Transcurrido este tiempo y eliminado el disolvente a presión reducida, el producto resultante se disuelve - en 100 ml de acetona y se adiciona sobre una solución de -



1 0,02 moles de ácido 6-amino penicilánico en una mezcla cons-  
tituida por 50 ml de agua, 10 ml de NaOH 2N, 30 ml de  $\text{CO}_2\text{HNa}$   
5 1 N y 50 ml. de acetona. La mezcla resultante se mantie-  
ne a una temperatura de  $10^\circ\text{C}$  y con una agitación viva du-  
rante 2 hrs. A continuación se lava la disolución resultan-  
te 3 veces con 100 ml de éter etílico. Se adicionan a la -  
fase acuosa 100 ml de acetato de etilo y con agitación se -  
acidifica con HCl 1 N. Se decanta la fase orgánica y se ex-  
trae dos veces la fase acuosa con 100 ml de éter etílico.

10 Los extractos orgánicos se lavan con 50 ml de agua y  
la fase orgánica se extrae con  $\text{CO}_2\text{HNa}$  1 N hasta pH 7 en el  
total extraído.

15 El agua se elimina a presión reducida y a baja tem-  
peratura, resultando así en forma sólida las sales sódicas  
de los ésteres los que se secan a vacío sobre pentóxido de  
fósforo.

20 Los ésteres del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-  
oxo-4-tio-1-azabicyclo-(3,2,0)-hept-6-il)-2-fenil-malonámico  
así obtenidos se caracterizaron por espectroscopía I.R. y  
R.M.N., y rotación específica  $[\alpha]_D^{20}$  (c= 1%; agua).

A continuación se reseñan las características gene-  
rales de todos los derivados obtenidos según el método des-  
crito:

25 1.- Ester del 2-clorofenol:

Producto blanco. IR C=O lactámico  $1770-80\text{ cm}^{-1}$ .

Rotación específica: + 174°

2.- Ester del 3-clorofenol:

Sólido blanco. IR C=O lactámico  $1780-5\text{ cm}^{-1}$ . Ro-

tación específica: + 176°

30 3.- Ester del 3-trifluorometilfenol:



- 1                    Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>.  
                     Rotación específica: +163°.
- 4.- Ester del 2,4-diclorofenol:  
5                    Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>. Ro  
                     tación específica: +170°.
- 5.- Ester del 3,4-diclorofenol:  
                     Producto blanco. IR C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>.  
                     Rotación específica: +150°.
- 6.- Ester del 3,5-diclorofenol:  
10                   Sólido blanco. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>. Ro  
                     tación específica: +160°.
- 7.- Ester del 4-fenilfenol:  
                     Sólido ocre. IR C=O lactámico 1765-70 cm<sup>-1</sup>.
- 8.- Ester del 4-terbutilfenol:  
15                   Sólido crema. IR C=O lactámico 1780-5 cm<sup>-1</sup>. Rota  
                     ción específica: +164°.
- 9.- Ester del 2-alilfenol:  
                     Sólido blanco. IR C=O lactámico 1780-5 cm<sup>-1</sup>. Rota  
                     ción específica: +175°.
- 10.- Ester del alcohol laúrico:  
20                   Sólido blanco. IR C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>. Rota  
                     ción específica: +178°.
- 11.- Ester de la N-hidroximetil laurilamida:  
25                   Producto amarillo. IR C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>.  
                     Rotación específica: +162°.
- 12.- Ester de la N-hidroximetil pivaloilamida:  
                     Sólido blanco. IR C=O lactámico 1780-90 cm<sup>-1</sup>.
- 13.- Ester de la N-hidroximetil benzamida:  
30                   Sólido amarillo pálido. IR C=O lactámico 1785-90  
                     cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +168°.



- 1 14.- Ester de la N-hidroximetil 3-trifluorometilbenzamida:  
Sólido blanco. IR C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +160°.
- 5 15.- Ester de la N-hidroximetil 2-metilbenzamida:  
Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +129°.
- 10 16.- Ester de la N-hidroximetil 3-metilbenzamida:  
Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +191°.
- 15 17.- Ester de la N-hidroximetil 4-metilbenzamida:  
Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: + 162°.
- 20 18.- Ester de la N-hidroximetil 2-clorobenzamida:  
Producto amarillo. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica : +157°.
- 25 19.- Ester de la N-hidroximetil 3-clorobenzamida:  
Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +130°.
- 30 20.- Ester de la N-hidroximetil 4-clorobenzamida:  
Sólido amarillo. IR C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +195°.
- 21.- Ester del metilfenil carbinol:  
Sólido amarillo pálido. IR C=O lactámico 1770-75 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: + 81°.
- 22.- Ester del furfural alcohol:  
Sólido blanco. IR C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +168°.
- 23.- Ester del tetrahydrofurfural alcohol:  
Sólido blanco. IR C=O lactámico 1775-80 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +168°.



1

tación específica: +164º.

24.- Ester del piperonil alcohol:

Producto crema. IR C=O lactámico 1770-75 cm<sup>-1</sup>. Rotación específica: +136º.

5

25.- Ester del 8-hidroxi(p-N,N-dipropil sulfamoil)-benzoato de etilo:

Sólido blanco. IR C=O 1790-95 cm<sup>-1</sup>.

10

15

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,  
5 que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre  
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,  
10 en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,  
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 -  
20 ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre  
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-  
25 dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-  
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-  
tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así  
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

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

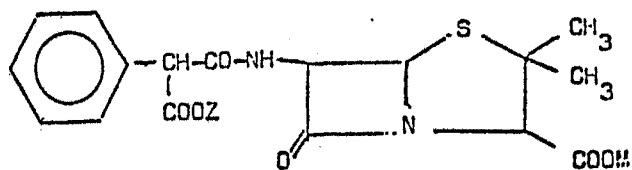
30



1

1ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N- (2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO, de fórmula general (I)

5

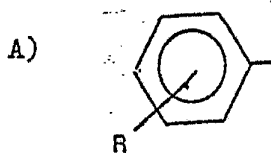


( I )

10

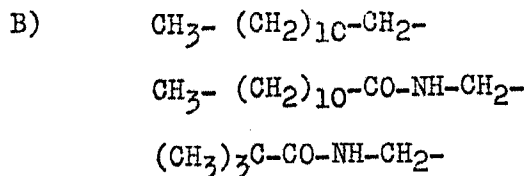
en la que Z representa un resto alquílico o arílico como

15

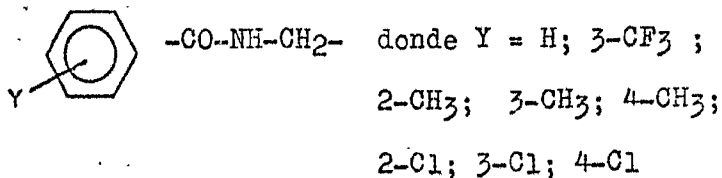


donde R = 2-Cl; 3-Cl; 3-CF<sub>3</sub> ; 2,4-Cl<sub>2</sub>; -  
3,4-Cl<sub>2</sub>; 3,5-Cl<sub>2</sub>; 4-fenil; 4-C  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 2-ail.

20



25

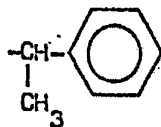


30

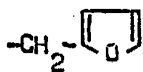
*kg*



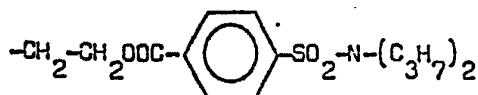
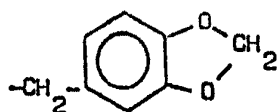
1



5



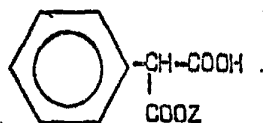
10



15

y M representa un metal alcalino. Cuyo procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar el ácido fenilmalónico con cloruro de tionilo, en el seno de un disolvente inerte y en presencia de un catalizador, y a continuación se adiciona el compuesto hidroxílico Z-OH donde Z tiene el mismo significado dado anteriormente; el producto resultante de fórmula de estructura (II), que es el monoéster del ácido fenilmalónico

20



( II )

25

se hace reaccionar con cloruro de tionilo en un disolvente inerte, y una vez eliminado éste, y disuelto el producto en acetona se adiciona a una solución del ácido 5-amino penicilánico en bicarbonato acuoso con acetona y una base como el hidróxido sódico.

30

2a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTE-



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

RES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente inerte de la reacción entre el ácido fenilmalónico y el cloruro de tionilo es el éter etílico.

3ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-ÓXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO, - según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque el catalizador empleado en la reacción entre el ácido fenilmalónico y el cloruro de tionilo es la piridina.

4ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO, según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque el disolvente inerte empleado en la reacción entre los monoésteres del ácido fenilmalónico y el cloruro de tionilo, es el cloroformo.

5ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO.



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 Enero 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30