

444.347

Int. Cl. Co70

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...<sup>a</sup>

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATORIOS CUSI, S.A.

RESIDENCIA: MASNOU (Barcelona)

INVENTORES: D. Pablo Ariño Maestrojuan  
D. Rafael Peaus Codes  
D. Enrique Meléndez Andreu, todos ellos de  
nacionalidad española.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOSPO-  
RINAS SEMISINTETICAS.

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

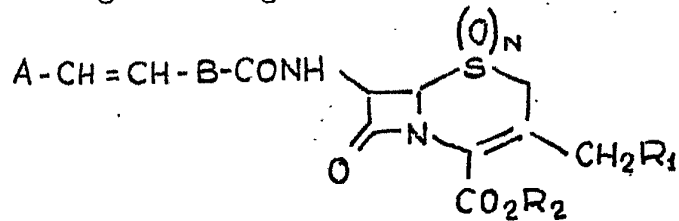
PT/jv.

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 obten-  
ción de Cefalosporinas semisintéticas, pudiéndose representar  
por la fórmula general siguiente:



donde n=0 ó 1.

10 A= un radical carbado lineal o no y que pue-  
de llevar otras funciones, un radical ciclo-  
alcánico sustituido o no, un radical aromá-  
tico sustituido o no, un radical heterocídi-  
co, sustituido o no.

15 B= nada o un radical de tipo -CO-NH-E-, donde  
E puede ser -CH(ar)-, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)-, -CH(COOH)  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

20 R<sub>1</sub>= H, acetoxi o cualquier otro nucleófilo y  
que generalmente puede ser de tipo aromá-  
tico o heteroaromático.

25 R<sub>2</sub>= H, Na, K, NH<sub>4</sub>, sales de aminas no tóxicas,  
o un radical de un alcohol que puede des-  
prenderse fácilmente por los métodos usua-  
les de reducción, tales como el p-metoxi-  
bencílico, di-p-metoxibencílico, trifenil-  
metanol, difenilmetanol, benzoiloximetanol  
p-nitrobencílico, ter-butílico, 2,2,2-tri-  
cloroetanol, pivaloiloximetanol, acetiloxi-  
metanol, etc.

30 El proceso se puede verificar en dos etapas, -

1 la primera consiste en la reacción del ácido cefalosporánico  
con un nucleófilo más potente que el grupo acetoxi, reacción  
que se verificó sobre la posición 3 del anillo cefem; la se-  
gunda es la reacción del ácido cefalosporánico 3- sustitui-  
do obtenido anteriormente con un ácido acrílico 3- sustitui-  
do, reacción que se verifica sobre el grupo  $NH_2$ , libre en  
5 posición 7.

CONDICIONES DE REACCION.-

10 La reacción puede efectuarse convenientemente, formando una  
disolución o suspensión del ácido cefalosporánico elegido o  
de sus sales o esteres, en un medio acuoso u orgánico-acuo-  
so, añadiendo un captador de hidrógeno como pueda ser una -  
sal inorgánica de sodio o potasio, o una amina y después: -  
el agente acilante que puede ser un halogenuro de cinamoi-  
15 lo, un anhídrido mixto o un ácido cinámico en cuyo caso la  
reacción se efectúa en presencia de agua y de un agente -  
condensante como la dicitclohexilcarbodiimida.

20 Las temperaturas de reacción pueden variar en-  
tre  $-30^{\circ}C$  y  $+ 70^{\circ}C$ , dependiendo de los reactivos particulares  
empleados.

El curso de la reacción puede seguirse por cual-  
quiera de las técnicas usuales, como por ejemplo polarime-  
tría electroforesis o análisis cromatográfico.

25 El producto final puede aislarse de la mezcla  
reaccionante por cualquier método conveniente, según sea el  
producto. En el caso de un ácido puede efectuarse acidulando  
extrayendo con un disolvente orgánico, lavando, secando y  
evaporando a sequedad.

30 Es evidente que el objeto de la invención pue-  
de ser llevado a cabo de diversas maneras, sin que ello sig-

1 nifique variación alguna de las características esenciales  
de la misma. Los ejemplos que se exponen a continuación dan  
idea de las posibilidades prácticas del procedimiento descri-  
to, constituyendo medio ilustrativo y no limitativo del conte-  
5 nido de la memoria.

EJEMPLO 1.-

Acido 7-amino, 3(1-piridil)metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

A una solución de 3 mmol de 7-ACA en 40 ml de  
tampón piridina-fosfato se añadieron 3, 5 mg. de ioduro potá-  
10 sico. El conjunto se sometió a agitación durante 10 horas a  
temperatura ambiente. Se evapora a sequedad a vacío y se cris-  
taliza. Resulta el compuesto arriba indicado en forma de betai-  
na.

EJEMPLO 2.-

15 Acido 7-amino, 3(2,4-dihidroxifenil) metil, 3-cefem, 4-carbo-  
xílico.

Una solución de 3 mmol de 7-ACA en 10 ml de  
NaOH 1N y 20 ml de acetona se enfria a 0°C. A la solución an-  
terior se añaden de una vez 500 mg. de resorcinol en 5 ml de  
20 acetona. Se deja en reacción 1 hora a temperatura ambiente y 3  
horas a 30-35°C. Se evapora la acetona a vacío, se añaden 25  
ml de agua y se filtra. El filtrado se acidula a pH=6, se con-  
centra a 20ml y se deja en la nevera durante 24 horas, Se fil-  
tra y se seca, Se obtiene el producto mencionado arriba.

25 EJEMPLO 3.-

Acido 7-amino, 3-(3'-N-metilindolil)metil, 3-cefem. 4-carboxi-  
lico.

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejem-  
plo 2, pero utilizando N-metilindol en vez de resorcinol.

30 EJEMPLO 4.-

1                   2,4,5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino  
3-(1-piridil)metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

5                   A una solución de 3 mmol de ácido 7-amino, 3-  
(1-piridil)metil, 3-cefem, 4-carboxílico en 20 ml. de solu-  
ción acuosa de bicarbonato sódico al 4% y 10 ml de acetona -  
enfriada a 0°C, se agrega lentamente 20 ml de una solución  
de 3 mmol de anhídrido mixto de ácido 2, 4 5-trimetoxicinámico y ácido píválico. Finalizada la adición se deja en reac-  
ción durante 3 horas a temperatura ambiente; se añaden 50 ml  
10 de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución acuosa  
se acidula con HCl 2N hasta pH= 7 y se pasa a través de una  
columna Dowex IX8. El eluido neutro se evapora a sequedad y  
se recristaliza. Se obtiene el producto arriba mencionado en  
forma de betaina.

15 EJEMPLO 5.-

3,4,5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(1-piridil)  
metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo  
4, pero utilizando ácido 3,4 ,5-Trimetoxicinámico en vez de  
20 ácido 2,4,5-trimetoxicinámico.

EJEMPLO 6.-

2,3,4-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(1-piridil)  
metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo  
25 4, pero utilizando ácido 2, 3 4-trimetoxicinámico en vez de  
ácido 2,4,5-trimetoxicinámico.

EJEMPLO 7.-

2, 4, 5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(2,4-dihidroxifenil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

30 A una solución de 3mmol de ácido 7-amino, 3-2, 4-dihidroxifenil)

1 metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

A una solución de 3 mmol de ácido 7-amino, 3-(2, 4-dihidroxifenil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico en 20 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 4% y 10 ml. de acetona enfriada a 0°C se agregan lentamente 20 ml. de una solución de 3 mmol de anhídrido mixto de ácido 2, 4, 5-trimetoxicinámico y ácido piválico en acetona. Finalizada la adición se deja en reacción 3 horas a temperatura ambiente. Se agregan 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución acuosa se acidula a pH= 2 y se extrae con acetato de etilo(3 por 50cc). Los extractos lavados y secos se evaporan a sequedad y se obtiene el producto arriba mencionado.

10 EJEMPLO 8.-

3, 4, 5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(2, 4-dihidroxifenil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

15 Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 2 pero usando ácido 3, 4, 5-trimetoxicinámico en vez de ácido 2, 4, 5-trimetoxicinámico.

EJEMPLO 9.-

20 2, 3, 4-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(2, 4-dihidroxifenil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 7, pero usando ácido 2, 3, 4-trimetoxicinámico en vez de ácido 2, 4, 5-trimetoxicinámico .

25 EJEMPLO 10.-

2, 4, 5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(3'-N-metilindolil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

30 Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, pero usando el ácido 7-amino, 3-(3'-N-metilindolil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico en vez del ácido 7-amino, 3-(1-piridil)metil,

1 3-cefem, 4-carboxílico.

EJEMPLO 11.-

3, 4, 5-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(3'-N-metilindolil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

5 Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 10 pero utilizando el ácido 3, 4, 5-trimetoxicinámico en vez del ácido 2, 4, 5-trimetoxicinámico.

EJEMPLO 12.-

10 2, 3, 4-Trimetoxicinamoilamida del ácido 7-amino, 3-(3'-N-metilindolil) metil, 3-cefem, 4-carboxílico.

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 10 pero utilizando ácido 2, 3, 4-trimetoxicinámico en vez del ácido 2, 4, 5-trimetoxicinámico.

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,  
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 CEFALOSPO-  
RINAS SEMISINTETICAS", caracterizado esencialmente porque se  
parte de ácidos cefalosporánicos que tengan el grupo aceto-  
ximetil en posición 3, y se hacen reaccionar con nucleófi-  
5 los más potentes que el grupo acetoxi, tales como resorcinol  
indol, N-metilindol, piridina, 4-metilpiridina, tiosulfato  
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, -1J-1,  
2, 4-triazol-5- il, 1-fenil-3-metil-1H-1, 2, 4-triazol-5-il,  
10 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-tetrazol-5-il, 1-fenil-1H-tetrazol-5-il, 1, 2,  
3-tiadiazol-5-il, 1, 3, 4-tiadiazol-2-il, 2-metiltio-1, 3,  
15 4-tiadiazol-5- il, 1, 2, 4-oxadiazol-5-il, 1, 2, 3-oxadia-  
zol-5-il, 1, 3, 4-oxadiazol-5- il, 2-metil -1, 3, 4, oxadia-  
zol-5-il, 2-(tienil-2)-1, 3, 4-oxadiazol -5-il o sulfocianu-  
ro amónico en presencia o no de catalizadores tipo Yoduro -  
Potásico, obteniéndose en algunos casos en forma de betaina  
20 o sal interna, implicando entonces el paso a través de una  
resina intercambiadora de iones.

25 2a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOSPO-  
RINAS SEMISINTETICAS", caracterizado esencialmente porque  
se parte de los productos obtenidos según la reivindicación  
1a, y se hacen reaccionar con un ácido acrílico 3-sustitui-  
do, utilizando una carbodiimida como agente condensante.

30 3a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOS-  
PORINAS SEMISINTETICAS", según reivindicaciones anteriores,  
caracterizado esencialmente porque se parte de los productos  
obtenidos según reivindicación 1a, y se hacen reaccionar -



1 con un halogenuro de un ácido acrílico 3-sustituido.

5 4ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOSPORINAS SEMISINTETICAS, según reivindicaciones anteriores, caracterizado esencialmente porque se parte de los productos obtenidos según reivindicación 1ª y se hacen reaccionar con un anhídrido mixto de un ácido acrílico 3-sustituido.

5ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CEFALOSPORINAS SEMISINTETICAS

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas

Madrid, 15 Enero 1.976

BERNARDÒ UNGRIA

P.P.

15

20

25

30