



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	21-10-75	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
45738/74	22-10-74	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 7-OXO-4-OXA-1-AZA-BICICLO [3,2,0] HEPTANO.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

18 MAR. 1977

72 INVENTOR (ES)

Thomas Trefor Howarth, de nacionalidad británica.

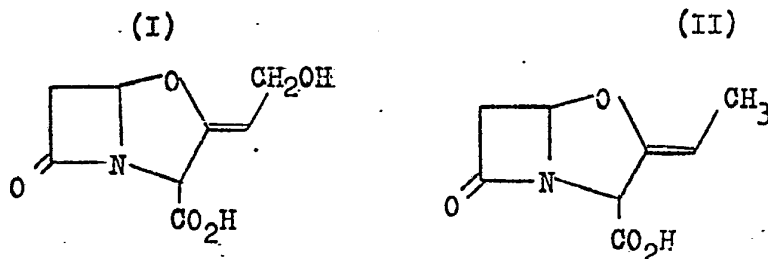
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que contienen un anillo de  $\beta$ -lactama y a su preparación.

En las solicitudes de patente núms. se indica entre otras cosas que los compuestos de fórmulas (I) y (II):

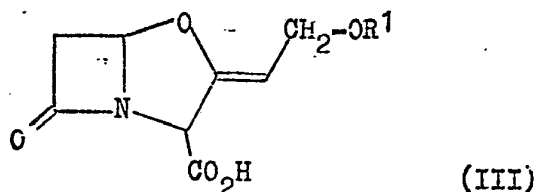


y sus sales y ésteres son inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa.

Otro grupo de compuestos que poseen propiedades intrínsecas de inhibición de la  $\beta$ -lactamasa ha sido descubierto ahora.

Estos nuevos compuestos también son útiles intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (II) y sus sales y ésteres.

15 Esta invención proporciona compuestos de fórmula (III):



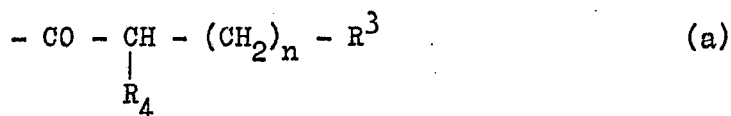
donde  $R^1$  es un grupo acilo y las sales y ésteres del mismo.

25 El grupo  $R^1$  de la fórmula anterior puede representar una amplia variedad de grupos acilo de fórmula  $R^2CO$  que puede contener hasta 16 átomos de carbono aunque, en general, adecuadamente contiene hasta 12 átomos de carbono y es un grupo acilo encontrado en la cadena lateral acilamino de las penicilinas y cefalosporinas antibacterialmente activas cono-

30 cidas.

1 Más adecuadamente, el grupo R<sup>1</sup> no contiene ningún sus-  
tituyente muy reactivo. Así, los significados especialmente  
adecuados de R son los grupos de fórmula CO.R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es  
5 un grupo hidrocarburo de hasta 12 átomos de carbono que no  
contiene sustituyentes o está sustituido solamente con grupos  
inertes como alcoxi inferior, aciloxi inferior, átomos de  
flúor o cloro o similares. En el caso más adecuado R<sup>2</sup> es un  
grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de hasta 12 átomos de  
10 carbono o uno de estos grupos sustituidos con 1, 2 o 3 sus-  
tituyentes inertes como fenilo, fenoxi o grupos fenilo o fe-  
noxí que contienen sustituyentes inertes o sustituidos con un  
éster C<sub>2-8</sub> o grupos alcoxi inferior o átomos de flúor o cloro.

Los grupos acilo adecuados son los que responden a la  
subfórmula (a):



donde n es 0 o un número entero de 1 a 6; R<sup>3</sup> es un átomo de  
hidrógeno o un grupo fenilo o fenoxi y R<sup>4</sup> es un átomo de hi-  
drógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi infe-  
20 rior o CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> donde R<sup>5</sup> es un grupo hidrocarbonado de 1 a 8 áto-  
mos de carbono.

Adecuadamente n es 0 o un número entero de 1 a 3; R<sup>3</sup>  
es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo o fenoxi y R<sup>4</sup> es  
25 un átomo de hidrógeno o un grupo CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es un grupo  
fenilo, bencilo o benzhidrilo.

Los grupos acilo preferidos son los de subfórmula  
-CO-R<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es un grupo metilo o un grupo metilo susti-  
30 tuido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo fenilo o un grupo  
fenoxi o con un grupo fenilo y un grupo éster CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> donde R<sup>7</sup>

1 es un grupo fenilo, bencilo o benzohidrilo.

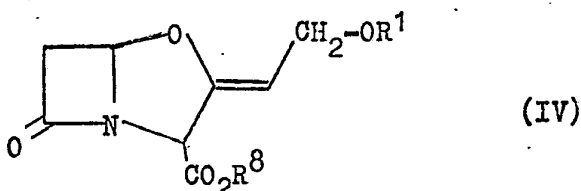
En el sentido utilizado aquí, el término "inferior" significa que el grupo contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5 Los compuestos de fórmula (III) y sus sales farmacéuticamente aceptables constituyen un aspecto muy adecuado de esta invención.

Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (III) son las de sodio, potasio, calcio, magnesio y otras sales convencionales farmacéuticamente aceptables.

10 Las sales de sodio y potasio de los compuestos de fórmula (III) son especialmente adecuadas.

Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (III) son los de fórmula (IV):



16 donde R<sup>1</sup> es el definido al describir la fórmula (III) y R<sup>8</sup> es un grupo orgánico.

20 Los grupos adecuados son los grupos hidrocarburo de 1 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógeno, alcoxi inferior, aciloxi inferior o similares.

25 Los grupos R<sup>8</sup> más adecuados son los grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, bencilo o benzohidrilo o los de fórmula CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es pivalciloxi o ftalimidilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo tioalquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono o con un grupo ácido sulfónico -SC<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es un grupo metilo, fenilo o toliilo.

30 Los grupos R<sup>8</sup> preferidos son fenilo, bencilo, benzo-

1 hidrilo; ftalimidilmetilo o pivaloiloximetilo y los de fórmula  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SR}^{11}$ , donde  $\text{R}^{11}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{10}$  donde  $\text{R}^{10}$  es un grupo metilo, fenilo o toliilo.

5 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III) como los descritos antes y sales y ésteres de los mismos, cuyo procedimiento consiste en acilar el correspondiente compuesto de fórmula (I) antes descrito o una sal o éster del mismo con un compuesto de fórmula (V):



o un derivado acilante reactivo del mismo, donde  $\text{R}^2-\text{CO}_2\text{H}$  es un ácido carboxílico orgánico.

15 La reacción de acilación puede llevarse a cabo por técnicas convencionales de acilación suave, por ejemplo por reacción con el ácido libre (V) en presencia de un agente promotor de la condensación o por reacción con un derivado acilante  $\text{R}^2-\text{CO}-\text{X}$  en un disolvente convencional, donde  $\text{R}^2$  es el definido en relación con las fórmulas (V) y X es un buen grupo saliente fácilmente desplazado por un nucleófilo.

20 Los grupos X adecuados son los átomos de halógeno, pseudohaluros, grupos aciloxi, grupos sulfoniloxi o grupos formados por condensación de un compuesto de fórmula (V) con una carbodiimida o un agente deshidratante similar.

25 Los agentes acilantes adecuados son similares a los empleados en la preparación de penicilinas o cefalosporinas a partir de ácido 6-aminopenicilánico o de ácido 7-aminocefalosporánico. Sin embargo, el anillo de  $\beta$ -lactama en los compuestos de fórmula (III) es frecuentemente más reactivo que el de muchas penicilinas o cefalosporinas de manera que, en general, se prefieren condiciones de reacción especialmente

30

1       suaves.

5       Generalmente, la reacción de acilación de esta inven-  
ción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte. Los  
disolventes adecuados son cloroformo, cloruro de metileno,  
tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona  
y similares.

10       Generalmente, la reacción de acilación de esta inven-  
ción se lleva a cabo a una temperatura no extrema, por ejem-  
plo a la temperatura ambiente o ligeramente reducida, v.g.  
entre  $-20$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $-5^{\circ}$  y  $+5^{\circ}\text{C}$ .

15       Con frecuencia las reacciones de acilación se efectúan  
en presencia de un aceptor de ácidos que sirve para separar  
cualquier ácido producido durante la reacción. La elección  
del aceptor de ácido estará determinada por el deseo de pro-  
ducir una reacción mínima entre el aceptor de ácido y el com-  
puesto que está siendo acilado y esta elección resultará ruti-  
naria para los expertos en la técnica.

20       Se ha encontrado que la piridina es un aceptor de áci-  
do adecuado para uso en la preparación de varios de los com-  
puestos de fórmula (III).

25       Un método especialmente conveniente de acilación de  
ésteres de los compuestos de fórmula (I) comprende la reac-  
ción del éster del compuesto de fórmula (I) con un ácido  
 $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ , en presencia de un agente promotor de la condensación  
como carbodiimida, carbodiimidazol o un agente similar. Un  
agente promotor de la condensación especialmente adecuado es  
la dicitlohexildicarbodiimida.

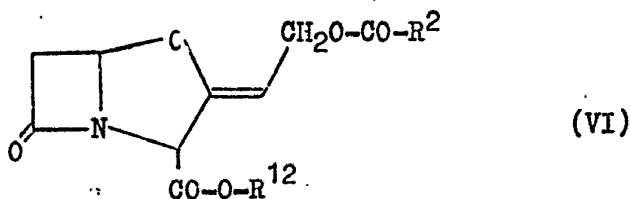
30       Estas reacciones se efectúan generalmente en disolven-  
tes inertes a temperaturas no extremas, por ejemplo en clo-  
ruro de metileno a la temperatura ambiente o ligeramente re-

1 ducida.

Un método especialmente conveniente de acilación de sa  
les de los compuestos de fórmula (I) comprende la reacción  
de la sal del compuesto de fórmula (I) con un anhídrido de  
5 fórmula  $R^2-CO-O-CO-R^2$ .

Estas reacciones se efectúan normalmente a temperatura  
reducida, por ejemplo alrededor de  $0^{\circ}C$ . Cuando el anhídrido  
es líquido a estas temperaturas, puede ser utilizado como di-  
solvente de la reacción, evaporándose el exceso de anhídrido  
10 una vez completada la reacción. Si el anhídrido no es líquido  
a la temperatura deseada, puede emplearse un disolvente orgá-  
nico inerte.

Un método especialmente adecuado de obtención de los  
compuestos de fórmula (III) o sus sales comprende la hidrogene-  
15 nación de un compuesto de fórmula (VI):



20 donde  $R^{12}$  es un grupo hidrogenolizable, en un disolvente que  
contiene un éter.

En el caso más adecuado, el disolvente comprende tetra-  
25 hidrofurano.

Preferiblemente el disolvente está constituido por te-  
trahidrofurano.

Los grupos hidrogenolizables típicos son bencilo, ben-  
cilo con un sustituyente inerte como metoxibencilo, benzohi-  
30 drilo, dimetoxibenzohidrido y grupos similares.

1

El grupo R<sup>12</sup> preferido es el grupo bencilo.

La forma más adecuada de efectuar la reacción es a una temperatura no extrema, por ejemplo entre 0 y 30°C y todavía mejor entre 5 y 20°C.

5

La hidrogenación normalmente tiene lugar en presencia de un catalizador de metal de transición como paladio, por ejemplo paladio al 10 % en carbón activo. Habitualmente el catalizador se encuentra en una proporción del orden de un tercio del peso de compuesto de fórmula (VI).

10

Las sales de los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparadas por tratamiento cuidadoso con una base en la forma convencional.

15

En el aspecto de composición, esta invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (III) antes definido o una sal o éster del mismo. Estas composiciones también contienen un artículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

20

Estas composiciones también pueden incluir penicilinas o cefalosporinas, si se desea, tales como ampicilina, amoxicilina y similares.

25

Las composiciones de esta invención generalmente se adaptan a la administración a seres humanos y otros mamíferos, por ejemplo en las formas convencionales de tratamiento de enfermedades de la piel o del tracto urinario.

30

Las formas adecuadas de las composiciones de esta invención son las tabletas, cápsulas, soluciones o cremas para aplicación tópica, jarabes, suspensiones, polvos reconstituibles y formas estériles adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones pueden contener materiales convencionales

1 farmacéuticamente aceptables como diluyentes, ligantes, colo-  
rantes, aromatizantes, preservativos, desintegrantes y simila-  
res, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

EJEMPLO 1

5 Fenoxiacetilclavulanato de bencilo

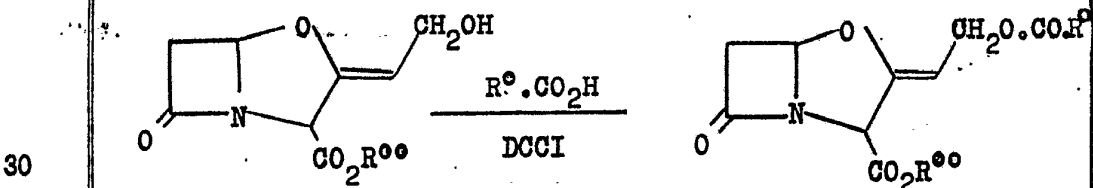
Se tratan 57,8 mg de clavulanato de bencilo en 2 ml  
de cloruro de metileno seco con 30,5 mg de ácido fenoxiacético  
y la solución se enfría a 0°C. Se añaden 90,6 mg (2 equivalen-  
tes) de dicitclohexilcarbodiimida y la solución agitada se de-  
10 ja calentar a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
se agita durante 15 horas más a la temperatura ambiente. Frac-  
cionando sobre gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo/  
hexano (1:4) se obtienen 23 mg de fenoxiacetilclavulanato de  
bencilo en forma de aceite incoloro. IR (película): 1800, 1750,  
15 1690 cm<sup>-1</sup>. Mediante una nueva elución con acetato de etilo  
se recuperan 29 mg de material de partida.

Se ha encontrado que una muestra del material así pre-  
parado presenta los siguientes valores I<sub>50</sub> contra las β-lac-  
20 tamasas en un ensayo normal de inhibición de enzimas:

<u>Organismo</u>	<u>E. coli</u> <u>JT4</u>	<u>E. coli</u> <u>JT410</u>	<u>Staph. aureus</u> <u>Russell</u>
I <sub>50</sub> (µg/ml):	2,5	1,5	7,5

EJEMPLO 2

25 Método general A



1            Se disuelven 200 mg del éster de ácido clavulánico en  
1 ml de cloruro de metileno seco o acetona seca y se enfría  
a 0°C. Se añade 1 equivalente de piridina seguido de 1 equi-  
5            valente del ácido acilante y 1 equivalente de dicitclohexilcar-  
bodiimida. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a  
la temperatura ambiente, se filtra y purifica en una columna  
de gel de sílice (alrededor de 2 g de sílice por 100 mg de  
compuesto) por cromatografía de gradiente, empleando éter de  
10            petróleo/acetato de etilo (4:1). Por evaporación de los di-  
solventes para separarlos de los materiales recogidos se ob-  
tiene el producto deseado, generalmente en forma de aceite.

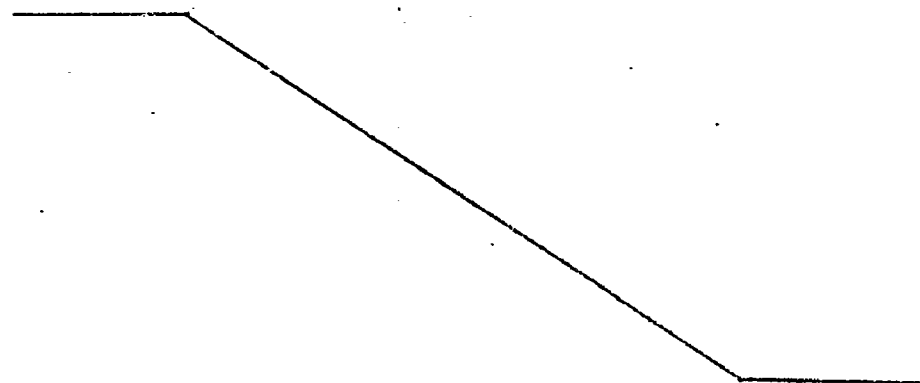
Método general B

15            Se disuelven 200 mg del éster de ácido clavulánico en  
1 ml de cloruro de metileno seco y se enfría entre -10° y 0°C.  
Se añade 1 equivalente del ácido acilante seguido de 1 equiva-  
lente de dicitclohexilcarbodiimida y la mezcla de reacción se  
agita durante 15 horas a la temperatura ambiente, se filtra  
y se purifica por cromatografía de gradiente como se ha des-  
20            crito antes o por cromatografía de líquidos a alta presión  
utilizando ciclohexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente.

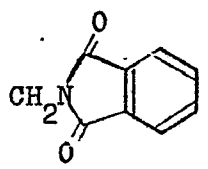
Los siguientes compuestos se preparan por los procedi-  
mientos antes descritos.

25

30





1	Compuesto	R <sup>oo</sup>	R <sup>o</sup>	Método de preparación
	a	CH <sub>2</sub> Ph	PhOCH <sub>2</sub>	A
5	b	CH <sub>2</sub> Ph	PhCH   CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	A
	c	CH <sub>2</sub> Ph	PhCH   CO <sub>2</sub> Ph	A
	d	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	B
10	e <sup>*</sup>	Ph	PhOCH <sub>2</sub>	A
	f <sup>*</sup>	Ph	PhCH   CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	A
15	g		PhCH   CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	A
	h <sup>*</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	PhOCH <sub>2</sub>	A
20	i <sup>*</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	PhCH   CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	A
	j	CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	PhOCH <sub>2</sub>	A
	k	CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	PhCH   CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	A
25	l	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Ph	PhOCH <sub>2</sub>	B

\* Demasiado inestable frente a la piridina para utilizar el método B.

<u>Método de preparación</u>	<u>Método de purificación</u>	<u>Rendimiento, %</u>
A	Columna	(A) 35
B	Columna	(B) 58
A	Columna	74
A	Columna	79
B	Columna	12
A	Columna	16
A	Columna	33
A	Columna	64
A	Columna	45
A	Columna	66
A	c.l.a.p.	20
A	c.l.a.p.	86
B	Columna	25

ilizar el método B.

1 Los datos característicos físicos de los compuestos anteriores son los siguientes:

a

5 IR (CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C = O de β-lactama), 1750 (ancho, C = O de éster y C = O de O-acilo), 1695 (C = C). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,04 (1H, d, J = 17 Hz, 6 β-CH), 3,56 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,66 (2H, s, CH<sub>2</sub>O<sub>Ph</sub>), 4,86 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,17 (1H, s, 3-CH), 5,25 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 5,76 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,8-7,5 (10H, m, CH<sub>2</sub>Ph y OPh).

10

b

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C = O de β-lactama), 1,735 cm<sup>-1</sup> (ancho, C = O α de éster, C = O de O-acilo). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,08 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,55 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,79 (H, s, CHPh), 4,82 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>O), 5,13 (1H, s, CHCO<sub>2</sub>Bz), 5,27 (4H, s, OCH<sub>2</sub>Ph x 2), 5,75 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5CH), 7,50δ (15H, s, CH<sub>2</sub>Ph x 2 y CHPh). Peso molecular (la espectrometría de masa da un valor de 542 que corresponde a C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>HO<sub>8</sub> (M+1)<sup>+</sup>.

15

20

c

25 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C=O de β-lactama), 1735 cm<sup>-1</sup> (ancho, C=O de éster y C=O de O-acilo). RMN(CDCl<sub>3</sub>): 3,03 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,53 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,9 (4H, m, =CHCH<sub>2</sub> y CHPh), 5,15 (1H, s, CHCO<sub>2</sub>Bz), 5,23 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 5,75 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,0-7,7δ (15H, m, protones aromáticos).

25

d

30 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C=O de β-lactama), 1735 cm<sup>-1</sup> (ancho, C=O de éster y C=O de O-acilo). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,0δ (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 3,13 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,60 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,55-5,00 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,18 (1H,

30

1 s,  $\text{CHCO}_2\text{Bz}$ ), 5,28 (2H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,80 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, 5- $\text{CH}$ ), 7,47 $\delta$  (5H, s,  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ).

e

5 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 1804 (C=O de  $\beta$ -lactama), 1765 (C=O de éster y C=O de O-acilo), 1695  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). RMN( $\text{CDCl}_3$ ): 3,15 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ - $\text{CH}$ ), 3,65 (1H, dd,  $J = 17$  Hz, 6 $\alpha$ - $\text{CH}$ ), 4,7 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4,75-5,4 (4H, diagrama complejo para = $\text{CH}-\text{CH}_2$  y  $\text{CHCO}_2\text{Ph}$ ), 5,86 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, 5- $\text{CH}$ ), 6,85-7,7 $\delta$  (10H, m, protones aromáticos).

10

f

15 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 1805 (C=O de  $\beta$ -lactama), 1760 y 1730 (C=O de éster y C=O de O-acilo), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). RMN: 3,12 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ - $\text{CH}$ ), 3,58 (1H, dd,  $J = 17$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz, 6 $\alpha$ - $\text{CH}$ ), 4,7-5,2 (4H, m, = $\text{CHCH}_2$  y  $\text{CHPh}$ ), 5,28 (2H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,33 (1H, s,  $\text{CHCO}_2\text{Bz}$ ), 5,81 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, 5- $\text{CH}$ ), 7,05-7,7 $\delta$  (15H, m, protones aromáticos).

g

20 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 1805 (C=O de  $\beta$ -lactama), 1790 (C=O del grupo ftalimido), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (ancho, C=O de éster y C=O de O-acilo). RMN: 3,0 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ - $\text{CH}$ ), 3,52 (1H, dd,  $J = 17$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz, 6 $\alpha$ - $\text{CH}$ ), 4,72 (1H, s,  $\text{CHPh}$ ), 4,78 (3H, m, = $\text{CHCH}_2$ ), 5,08 (1H, s, 3- $\text{CH}$ ), 5,25 (2H, s,  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 5,71 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, 5- $\text{CH}$ ), 5,82 (2H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Phth}$ ), 7,0-7,43 (10H, m, protones aromáticos), 7,65-8,2 $\delta$  (4H, m,  $\text{Phth}$ ).

25

h

30 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 1805 (C=O de  $\beta$ -lactama), 1755 (ancho, C=O de éster y C=O de O-acilo), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). RMN: 2,18 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 2,78 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ), 3,12 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ - $\text{CH}$ ), 3,62 (1H, dd,  $J = 17$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz, 6 $\alpha$ - $\text{CH}$ ), 4,41 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ), 4,71 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4,92

1 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,18 (1H, s, 3-CH), 5,81 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 6,85-7,66 (5H, m, CH<sub>2</sub>O<sub>Ph</sub>).

i

5 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C=O de β-lactama), 1740 cm<sup>-1</sup> (ancho, C=O de éster y C=O de O-acilo). RMN(CDCl<sub>3</sub>): 2,13 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), 3,03 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,52 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,35 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), 4,72 (1H, s, CHPh), 4,82 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,10 (1H, s, 3-CH), 5,25 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 5,71 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,42 y 7,48 (10H, 2 singlete, protones aromáticos).

j

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1805 (C=O de β-lactama), 1760 (ancho, C=O del éster y C=O de acilo(x 2)), 1700 cm<sup>-1</sup> (C=C). RMN(CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,08 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,57 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,60 (2H, s, CH<sub>2</sub>O<sub>Ph</sub>), 4,80 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,08 (1H, s, 3-CH), 5,72 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 5,80 (2H, s, CO<sub>2</sub>OCOBu<sup>+</sup>), 6,8-7,56 (4H, m, O<sub>Ph</sub>).

k

20 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1805 (C=O de β-lactama), 1755 (ancho, C=O del éster y C=O de acilo (x 2)), 1700 cm<sup>-1</sup> (C=C). RMN(CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,00 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,50 (1H, dd, J = MHz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 4,67 (1H, s, CHPh), 4,75 (3H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 5,05 (1H, s, 3-CH), 5,19 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 5,68 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 5,78 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOBu<sup>+</sup>), 7,32 y 7,386 (10H, 2 singletes, protones aromáticos).

l

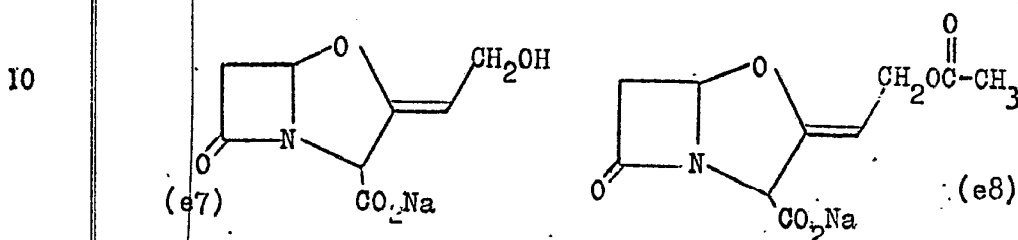
30 IR(CHCl<sub>3</sub>): 1805 (C=O de β-lactama), 1755 y 1735 (C=O del éster y C=O de O-acilo), 1700 (C=C), 1310 y 1150 (SO<sub>2</sub>). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,08 (1H, s, J = 17 Hz, 6β-OH), 3,5 (2H, t, J = 6 Hz,

1  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ ), 3,55 (1H, dd,  $J = 17 \text{ Hz}$ ,  $J' = 2,5 \text{ Hz}$ ,  $\delta\alpha\text{-CH}$ ), 4,53  
(2H, t,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ ), 4,66 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CPh}$ ), 4,82  
(3H, m,  $=\text{CHCH}_2$ ), 4,89 (1H, s,  $3\text{CH}$ ), 5,72 (1H, d,  $J = 2,5 \text{ Hz}$ ,  
5- $\text{CH}$ ), 6,8-7,45 $\delta$  (5H, m,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 7,5- $\delta$ ,2 $\delta$  (5H, m,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ).

5

EJEMPLO 3

3-(2'-Acetoxietiliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0] hepta-  
no-2-carboxilato sódico



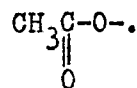
15

Se añaden 250 mg de clavulanato sódico (e7) sobre 5 ml de anhídrido acético enfriados a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y después se deja durante la noche a  $0-5^\circ\text{C}$ . El anhídrido acético se evapora a presión reducida y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyendo con  $\text{BuOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  16:4:7) para dar el compuesto del título (e8) con forma de sólido amorfo blanco.

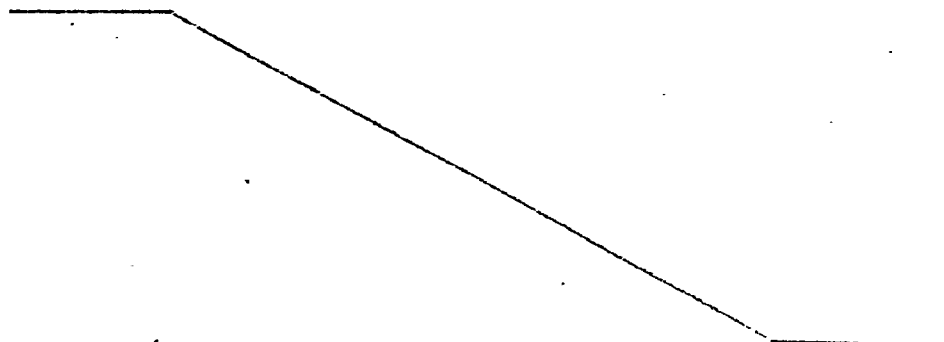
20

El espectro RMN presenta un desplazamiento en la señal debido a los protones metilénicos del etilideno y la aparición de una señal a  $\delta$  2,0 debido a la presencia de un grupo

25

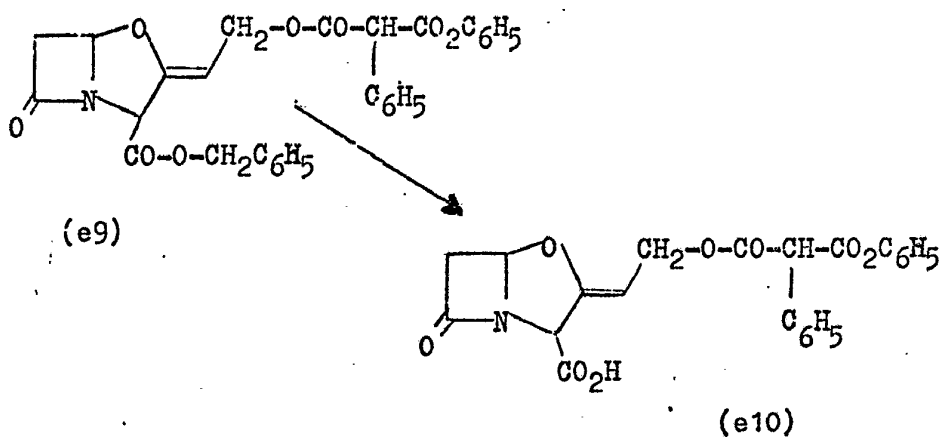


30



EJEMPLO 4

Acido[3- 2'-(fenilmonofenilmalanoxi)etilidin]-7-oxo-4-oxa-1-  
azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico



Se disuelven 60 mg del éster (e9) en 5 ml de tetrahydrofurano recién destilado. A esta solución se añaden 20 mg de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se hidrogena a 15°C bajo una atmósfera de hidrógeno, durante 15 minutos. Se filtra la mezcla a 0°C y el filtrado se evapora a presión reducida para dar el compuesto del título.

El éster metílico del compuesto del título puede ser preparado tratando la solución tetrahydrofuránica filtrada con diazometano.

Descripción 1

Ilustración del uso de los compuestos como intermediarios

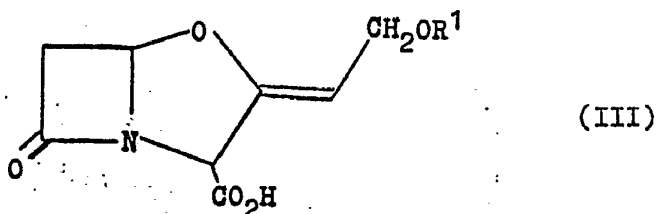
Se disuelven 20 mg del producto del Ejemplo 1 en etanol conteniendo 10 % de acetato de etilo (un volumen total de 2 ml). Se añaden 2 equivalentes de bicarbonato sódico y 10 mg de paladio al 10 % en carbón. Después la solución se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión normal durante 15 minutos.

1 El catalizador se separa por filtración, se lava bien con  
agua y el filtrado combinado con las aguas de lavado se -  
evapora para dar la sal sódica del ácido desoxiclavulánico  
[el compuesto de fórmula (II)] con rendimiento elevado.

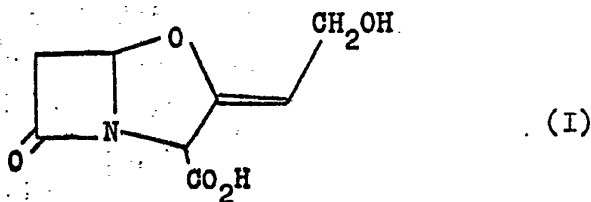
5 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
vos derivados de 7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo [3,2,0] heptano  
de fórmula (III):



15 o una sal o éster del mismo, donde R<sup>1</sup> es un grupo acilo de  
fórmula R<sup>2</sup>CO que puede contener hasta 16 átomos de carbono,  
cuyo procedimiento consiste en acilar un compuesto de fór-  
mula (I):



25 o una sal o éster del mismo, con un compuesto de fórmula  
(V):



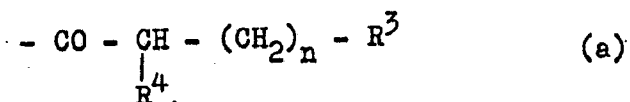
o un derivado acilante reactivo del mismo, donde R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H es  
un ácido carboxílico orgánico y R<sup>2</sup> es el definido en rela-  
ción con la fórmula (III) en un disolvente orgánico inerte  
30 a una temperatura comprendida entre -20 y +20°C y, opcional

1 mente, en presencia de un aceptor de ácidos y un agente -  
promotor de la condensación.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
que comprende la reacción de un éster del compuesto de fórmu  
5 mula (I) con un ácido  $R^2-CO_2H$ , en presencia de una carbodiim  
ida o un carbodiimidazol.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
que comprende la reacción de una sal del compuesto de fórmu  
mula (I) con un anhídrido de ácido de fórmula  $R^2-CO-O-CO-R^2$ .

10 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv  
indicaciones 1 a 3, donde  $R^1$  es un grupo acilo de subfórmu  
mula (a):



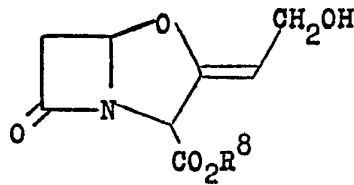
15 donde n es 0 o un número entero de 1 a 6;  $R^3$  es un átomo de  
hidrógeno o un grupo fenilo o fenoxi y  $R^4$  es un átomo de  
hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi  
inferior o  $CO_2R^5$  donde  $R^5$  es un grupo hidrocarburo de 1 a 8  
átomos de carbono.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv  
indicaciones 1 a 3, donde  $R^1$  es un grupo acilo de subfórmu  
mula  $-COR^6$  y  $R^6$  es un grupo metilo o un grupo metilo susti  
tuído con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , un grupo fenilo o fenoxi  
o con un grupo fenilo y un grupo éster  $CO_2R^7$  donde  $R^7$  es -  
25 un grupo fenilo, bencilo o benzohidrilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3,  
donde la sal del compuesto de fórmula (I) es la sal sódica  
o potásica.

30 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde el éster del compuesto de fórmula (I) responde a la

fórmula:



donde  $R^8$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo fenilo, bencilo o benzohidrilo o un grupo de fórmula  $-CH_2R^9$  donde  $R^9$  es un grupo pivaloiloxi o ftalimidilo o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo tioalquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono o con un grupo ácido sulfónico  $-SO_2R^{10}$  donde  $R^{10}$  es un grupo metilo, fenilo o toliilo.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que hade recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
7-OXO-4-OXA-1-AZA-BICICLO [3,2,0] HEPTANO.

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

Madrid, 21 de Octubre de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

1

5

10

15

20

25

30