



19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 443.597	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	17.12.75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
54788/74	18.12.74	británica

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

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA ISOMERIZACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ISOCIÁVULANICO.

71 SOLICITANTE (ES)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)
THOMAS TREFOR HOWARTH y IRENE STIRLING, ambos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

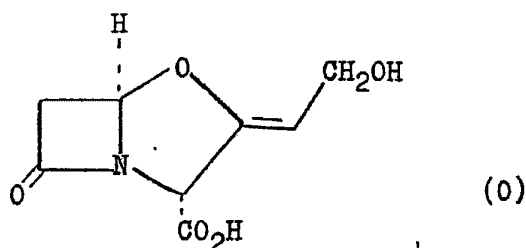
1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que contienen un grupo β -lactama, a su preparación y a composiciones que los contienen, presentando estos compuestos de β -lactama una actividad inhibidora de la β -lactamasa así como cierto grado de actividad antibacteriana.

5

En la patente belga nº 827.926 se describen, entre otros, el ácido clavulánico que es el compuesto de fórmula (0):

10



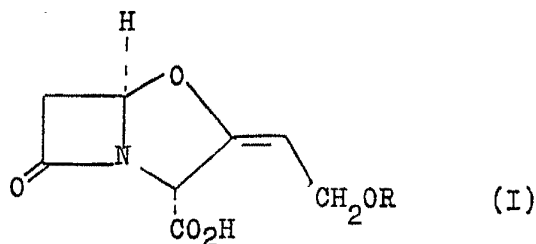
y sus sales y ésteres. El ácido clavulánico es un inhibidor de la β -lactamasa y un agente antibacteriano.

15

Ahora hemos descubierto un grupo distinto de compuestos que presentan propiedades inhibidoras de la β -lactamasa y antibacterianas.

Por consiguiente, esta invención proporciona compuestos de fórmula (I):

20



25

donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y sales y ésteres del mismo.

Adecuadamente, R es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que contiene hasta 16 átomos de carbono.

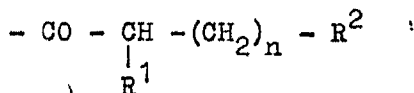
Preferiblemente, R es un átomo de hidrógeno.

30

Adecuadamente, cuando R es un grupo acilo, es el que

1 aparece en la cadena lateral acilamino de una penicilina o
cefalosporina antibacterialmente activa conocida, por ejemplo
R puede ser un grupo α -aminoacetilo, α -aminofenilacetilo,
 α -amino-4-hidroxifenilacetilo, fenilacetilo, fenoxiacetilo,
5 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -
carboxifenilacetilo, α -carboxi-3-tienilacetilo, α -azidofenil-
acetilo o p-hidroxifenilacetilo. Cuando hay un grupo amino
presente, este puede ser protegido por métodos convencionales
por ejemplo con un grupo carboxibencilo.

10 En el caso más adecuado, cuando R es un grupo acilo,
responde a la fórmula siguiente:



15 donde n es 0 o un número entero de 1 a 6; R^1 es un átomo de
hidrógeno o un grupo fenilo o fenoxi y R^2 es un átomo de hi-
drógeno o halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o
 CO_2R^3 , donde R^3 es un grupo hidrocarbonado de 1 a 8 átomos
de carbono.

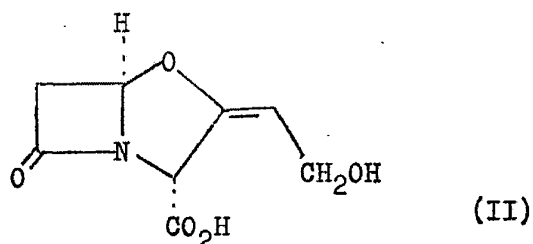
20 Preferiblemente, n es 0 o un número entero de 1 a 3;
 R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo o fenoxi y R^2
es un átomo de hidrógeno o un grupo CO_2R^4 , donde R^4 es un gru-
po fenilo o bencilo.

25 Las sales o ésteres adecuados de los compuestos de
esta invención donde R es un grupo acilo son los descritos
más adelante como adecuados para los compuestos de la inven-
ción donde R es un átomo de hidrógeno.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmu-
la (I) son los de fórmula (II):

30

1



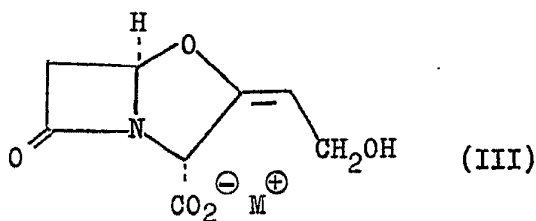
5

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Las sales adecuadas son las de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y sales de amonio convencionalmente sustituido.

10

Las sales más adecuadas de los compuestos de fórmula (II) son las de fórmula (III):



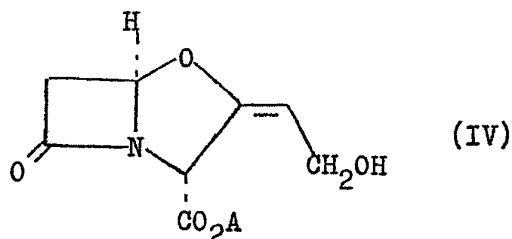
15

donde M^{\oplus} es un ión sodio o potasio.

Estas sales pueden formar hidratos.

20

Otros grupos especialmente adecuados de compuestos de fórmula (I) son los de fórmula (IV):



25

donde A es un grupo tal que CO_2A es un grupo éster.

Adecuadamente, A es un grupo orgánico inerte de hasta 16 átomos de carbono y todavía mejor un grupo orgánico inerte de hasta 12 átomos de carbono.

30

1

- A₆

(d)

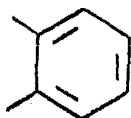
5

10

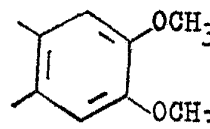
donde A₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo; A₃ es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo C₇₋₁₁; X es oxígeno o azufre; Z es un grupo orgánico divalente; A₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo inerte; A₅ es un grupo arilo inerte; A₆ es un grupo hidrocarbonado de 1 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o grupos alquilo inferior, acilo inferior o hidroxietterificado o acilado con radicales inferiores.

15

En las subfórmulas anteriores, el caso más adecuado es aquel donde A₁ es un átomo de hidrógeno; A₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A₃ es un grupo metilo, terc-butilo o fenilo; X es oxígeno; Z es -CH₂CH₂-, -CH=CH-,



o



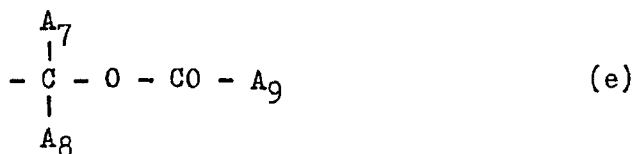
;

20

A₄ es hidrógeno, fenilo, tolilo, halofenilo o metoxifenilo; A₅ es fenilo, tolilo, halofenilo o metoxifenilo y A₆ es un hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con Cl, Br, I, CF₃, C(CH₃)₃, metoxi, acetilo, benzoílo o acetoxi.

25

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (IV) son aquéllos donde A es un grupo de las siguientes subfórmulas (e) y (f):



30

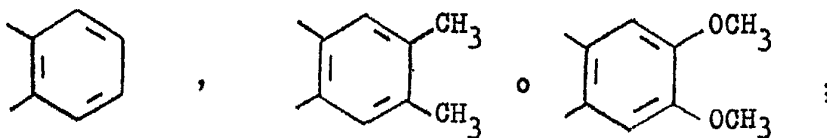
1



5

donde A_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A_8 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o fenilo; A_9 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo o bencilo; A_{10} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,

10

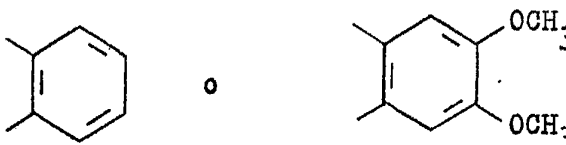


y A_{11} y A_{12} son átomos de oxígeno o azufre.

15

En las subfórmulas (e) y (f) anteriores, A_8 es más adecuadamente un átomo de hidrógeno; A_9 es más adecuadamente un grupo metilo, etilo, propilo, butilo o fenilo; A_{11} y A_{12} son más adecuadamente átomos de oxígeno y A_{10} es más adecuadamente un grupo

20

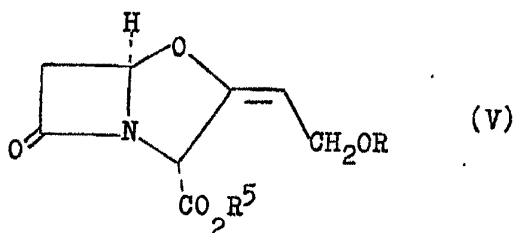


Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) donde el grupo éster es convertible en el ácido carboxílico libre o en una sal del mismo son valiosos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (II) o sales de los mismos.

25

Un grupo especialmente adecuado de intermedios de este tipo son los de fórmula (V):

30



1 donde R es el definido en relación con la fórmula (I) y el grupo CO_2R^5 es un grupo éster o puede ser convertido en un grupo ácido carboxílico o en una sal del mismo por hidrogenolisis.

5 Los grupos R^5 adecuados son los grupos bencilo, naftilmetilo, benzohidrilo o tritilo y sus derivados inertes sustituidos tales como 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 6-metoxi-2-naftilmetilo, 4,4-dimetoxibenzohidrilo, 2-nitrobencilo o un grupo similar.

10 En su aspecto de composición, esta invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) antes descrito. Estas composiciones también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones de esta invención serán normalmente adecuadas para la administración a los seres humanos y otros mamíferos, por ejemplo en las formas convencionales de tratamiento de enfermedades del tracto urinario, sistema respiratorio y tejidos blandos así como enfermedades tales como otitis media y mastitis y similares.

20 Las formas adecuadas de las composiciones de esta invención son las tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles adecuadas para inyecciones o infusión. Estas composiciones pueden contener materiales convencionales farmacéuticamente aceptables como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

25 El compuesto de fórmula (I) puede encontrarse en la composición como único agente terapéutico o puede estar pre-
30

1 sente junto con otros agentes terapéuticos tales como los
antibióticos del tipo de penicilina o cefalosporina. Así,
los antibióticos del tipo de penicilina o cefalosporina ade-
cuados para su inclusión en las composiciones de esta inven-
5 ción son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbeni-
cilina, meticilina, propicilina, hetacilina, ampicilina, amo-
xicilina, ticarcilina, cefaloridina, cefalotina, cefalexina,
cefamandol, cefaloglicina, cefuroxima y ésteres hidrolizables
10 in vivo de estos compuestos, como los ésteres fenílicos e
indanílicos de carbenicilina y ticarcilina, el éster acetoxi-
metílico de bencilpenicilina y los ésteres pivaloiloimetíli-
cos y ftalidílicos de ampicilina y amoxicilina.

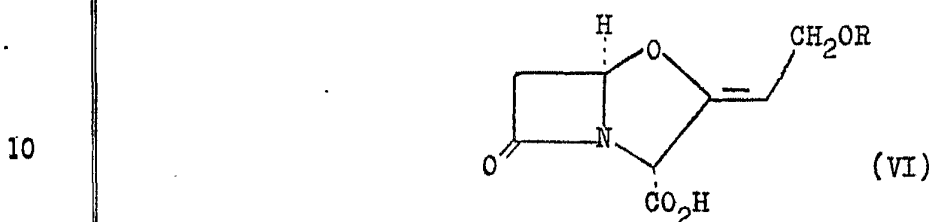
15 Cuando se encuentra en una composición farmacéuti-
ca junto con una penicilina o una cefalosporina, la relación
de compuesto de fórmula (I) presente a penicilina o cefalos-
porina presente puede estar comprendida, por ejemplo, entre
10:1 y 1:3 y ventajosamente entre 5:1 y 1:2, por ejemplo en-
tre 3:1 y 1:1.

20 La cantidad total de agentes antibacterianos presen-
te en cualquier dosis unitaria estará comprendida normalmen-
te entre 50 y 1500 mg y habitualmente será de 100 a 1000 mg.
Sin embargo, las composiciones inyectables o infundibles pue-
den contener cantidades mayores si se desea, por ejemplo 4 g
o más de material activo.

25 Normalmente se administra entre 50 y 6000 mg de las
composiciones de la invención cada día de tratamiento pero más
habitualmente entre 500 y 3000 mg de las composiciones de la
invención al día. Sin embargo, para el tratamiento de in-
fecciones sistémicas graves o infecciones de organismos espe-
30 cialmente intransigentes, pueden utilizarse dosis mayores de

1 acuerdo con la práctica clínica.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal o éster del mismo, cuyo procedimiento consiste en isomerizar un compuesto de fórmula (VI):



o una sal o éster del mismo, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

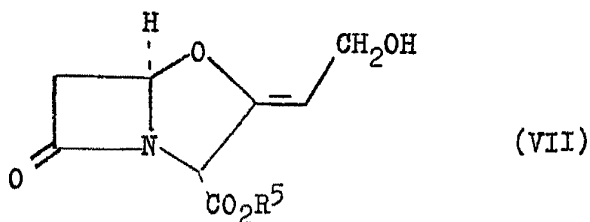
15 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo sobre un compuesto de fórmula (VI) donde R es un átomo de hidrógeno.

En otro aspecto, la reacción de isomerización comprende el contacto de un compuesto de fórmula (VI) con un catalizador de un metal de transición, en presencia de hidrógeno.

20 Si la reacción de isomerización se efectúa sobre un éster de un compuesto de fórmula (VI), si este grupo éster es un grupo CO₂R⁵ donde CO₂R⁵ es el definido en relación con la fórmula (V), con frecuencia el producto final es un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

25 Un método especialmente adecuado de preparación de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula (VII):

30



5

10

donde CO_2R^5 es el definido en relación con la fórmula (V), con un catalizador de metal de transición en presencia de hidrógeno, siendo efectuada esta reacción en presencia de una base cuando se desea preparar una sal del compuesto de fórmula (II).

Un catalizador de metal de transición especialmente adecuado para efectuar la reacción de isomerización es el paladio; por ejemplo, paladio al 10 % en carbón.

15

20

Quando se efectúa la reacción de isomerización, la relación entre el peso de catalizador de metal de transición presente y peso de compuesto de fórmula (VI) o (VII) presente será adecuadamente inferior a 1:3, por ejemplo de 1:2,5 a 1:3. Cuando se utiliza aquí, el término "peso del catalizador de metal de transición" incluye el peso de cualquier soporte utilizado para el catalizador de metal de transición.

25

Si la reacción se lleva a cabo en presencia de una atmósfera de hidrógeno, entonces la reacción estará terminada normalmente en menos de 10 horas. Deben evitarse especialmente unos tiempos de reacción prolongados ya que pueden conducir a un grado inaceptable de reducción del doble enlace exocíclico de los compuestos (I) o (II).

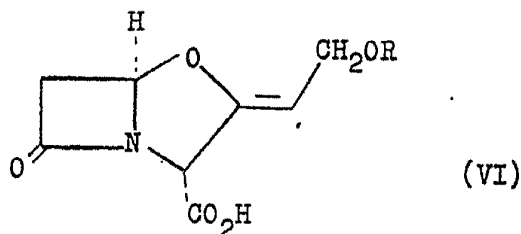
30

La reacción puede efectuarse a cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre -20° y $+100^\circ\text{C}$, tal como entre -5° y $+40^\circ\text{C}$, por ejemplo entre 0° y $+20^\circ\text{C}$.

1 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes adecuados son los alcoholes inferiores como etanol, halohidrocarburos de bajo punto de ebullición como cloroformo y diclorometano, éteres como tetrahidrofurano y disolventes similares.

5 Se observará que los compuestos de fórmulas (VI) y (VII) no siempre son convertidos por completo en los correspondientes compuestos de fórmulas (I) y (II) y que frecuentemente se produce una mezcla en equilibrio de compuestos (VI) y (I) o (VII) y (II). Después estas mezclas pueden ser separadas si se desea por medios convencionales, por ejemplo cromatográficamente.

10 En otro aspecto, la reacción de isomerización comprendida de la irradiación ultravioleta de un compuesto de fórmula (VI):



o una sal o éster del mismo, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo.

25 Lo más adecuado es realizar esta irradiación ultravioleta sobre el éster bencílico de un compuesto de fórmula (VI), por ejemplo el éster bencílico del compuesto de fórmula (VI) donde R es hidrógeno.

30 Esta reacción se efectúa normalmente en un disolvente orgánico desgasificado tal como benceno, tetracloruro de carbono, acetonitrilo u otros disolventes convencionales.

Esta reacción se lleva a cabo normalmente en una at-

1 mósfera inerte como argon o nitrógeno.

 Normalmente esta reacción se lleva a cabo a la tempe-
ratura ambiente por mayor comodidad pero puede utilizarse
cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre -20° y
5 $+80^{\circ}\text{C}$, aunque se prefieren las temperaturas moderadas, por
ejemplo de 0° a $+30^{\circ}\text{C}$.

 De acuerdo con la práctica convencional, si se desea
puede incluirse un fotosensibilizante. Así, pueden incluirse
agentes tales como dibencilo, yodo, acetofenona, benzofenona
10 y similares.

 Puede emplearse una irradiación ultravioleta de espec-
tro ancho o estrecho para producir la isomerización fotolíti-
ca del compuesto de fórmula (VI). Hemos encontrado que las
lámparas de mercurio Hanovia de presión baja y media dan resul-
15 tados satisfactorios. En uso, estas lámparas pueden emplear
una camisa de refrigeración por agua de sílice o vidrio (Pyrex).

 Cuando se irradia un compuesto de fórmula (VI) con
luz ultravioleta, puede formarse el compuesto de fórmula (I)
en mezcla con el material de partida o con otros varios pro-
20 ductos. Esta mezcla puede ser separada por medios convenciona-
les, por ejemplo por cromatografía. Hemos encontrado que la
separación de los compuestos de fórmula (I) con frecuencia pue-
de ser efectuada adecuadamente por cromatografía en columna,
por ejemplo por cromatografía en columna de gel de sílice con
25 una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano.

 La función derivada del ácido carboxílico en la posi-
ción 2 de los compuestos de fórmula (I) puede ser convertida
en otra función derivada de ácido carboxílico por métodos con-
30 vencionales muy conocidos por los expertos en la técnica.

1 Así, cuando hay un grupo ácido carboxílico libre en
la posición 2, éste puede ser convertido en un grupo éster
por reacción con un alcohol AOH, donde A es el definido en
relación con la fórmula (IV), en presencia de un agente pro-
5 motor de la condensación, como dicitclohexilcarbodiimida, o
por reacción con un compuesto diazo, como diazometano o alter-
nativamente puede ser convertido en una sal por tratamiento
con una base, como bicarbonato sódico o potásico.

10 Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser
convertida en un éster mediante una reacción convencional de
sustitución nucleofílica, por reacción con un compuesto AQ,
donde A es el definido en relación con la fórmula (IV) y Q
es un buen grupo saliente como Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄CH₃
o similares.

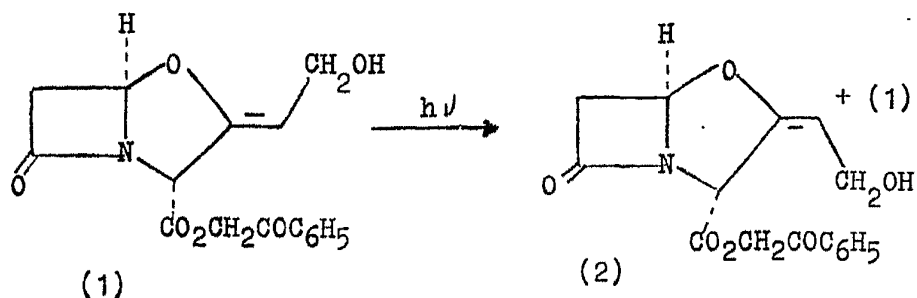
15 Los compuestos de fórmula (I) donde R es un grupo
acilo, pueden ser preparados a partir del correspondiente com-
puesto de fórmula (I) donde R es un átomo de hidrógeno por pro-
cedimientos de acilación convencionales, por ejemplo por reac-
ción con un compuesto de fórmula ROH donde R es un grupo aci-
20 lo. Adecuadamente esta reacción se lleva a cabo en presencia
de un agente promotor de la condensación, como dicitclohexil-
carbodiimida. Los procedimientos de acilación adecuados están
descritos en nuestra solicitud de patente británica copendien-
te nº 45.738/74.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

1

EJEMPLO 1

5



10

15

20

Una solución diluida de clavulanato de fenacilo (1) en benceno seco se irradia en una vasija de cuarzo empleando una lámpara de mercurio Hanovia de 450 wattios, de presión media (obtenida de la Engelhard Hanovia Lamps, Bath Road, Slough, Buckinghamshire, Inglaterra), bajo nitrógeno durante 3 horas. Se separa el disolvente y la cromatografía en capa fina del residuo indica la presencia de dos componentes que se separan por cromatografía sobre gel de sílice. Se examina espectroscópicamente el componente más polar y se encuentra que es idéntico al material de partida. El componente menos polar se examina por cromatografía en capa a alta presión y se encuentra que es una mezcla de dos compuestos que se separan por cromatografía preparativa en capa a alta presión. El segundo componente eluido se obtiene en forma de aceite incoloro al que se atribuye la estructura (2) basándose en la evidencia espectroscópica.

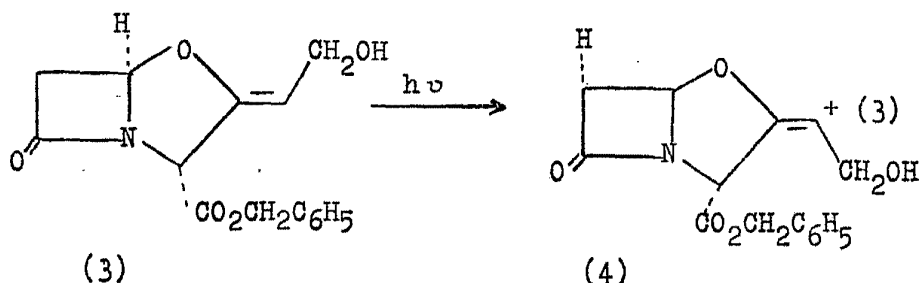
25

IR (película): 3480, 1790, 1750, 1690 cm^{-1} .

30

RMN (CDCl_3): 3,02 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' = 1 \text{ Hz}$, 6 β -H), 3,52 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' = 3 \text{ Hz}$, 6 α -H), 4,27 (2H, d $J = 9 \text{ Hz}$, CH_2OH), 5,43 (1H, s, CHCO_2R), 5,48 (1H, m CHCH_2OH), 5,52 (2H, s, CH_2COPh), 5,73 (1H, dd, $J = 3 \text{ Hz}$, $J' = 1 \text{ Hz}$, 5-H) y 7,7 (5H, m, H aromático).

EJEMPLO 2

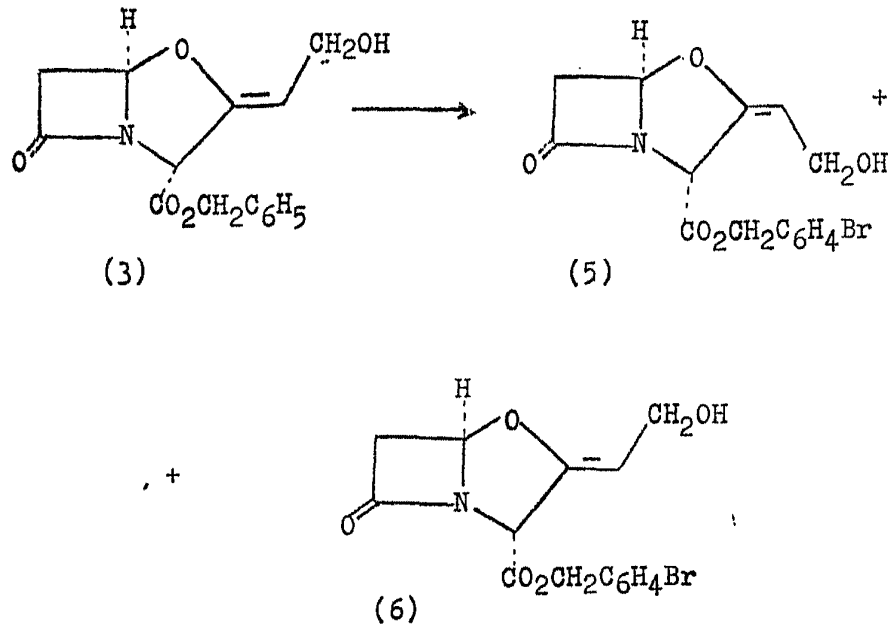


Una solución de clavulanato de bencilo (3) en benceno seco se irradia bajo nitrógeno en una vasiija de cuarzo utilizando un "Reading Reactor Photochemical" Hanovia para dar isoclavulanato de bencilo (4) en forma de aceite incoloro, rendimiento: 40 % después de cromatografía en columna. La unidad de la lámpara (obtenida de la Engelhard Hanovia Lamps, Bath Road, Slough, Buckinghamshire, Inglaterra) contiene dos lámparas ultravioleta a baja presión de 45 vatios cada una, con un máximo de energía a 254 nm.

IR(CH₂Cl₂): 3550, 1795, 1740, 1685 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 1,85 (1H, s, CH₂OH), 2,98 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 1 Hz, 6β-H), 3,45 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-H), 4,05 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂OH), 5,18 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5,32 (1H, s, CHCO₂CH₂C₆H₅), 5,35 (1H, m, oscurecida por una señal a 5,32, CHCH₂OH), 5,63 (1H, dd, J = 2,5 Hz, J' = 1 Hz, 5-H), 7,36 (5H, s, H aromático). El espectro de masas del producto muestra un ión molecular a m/e 289,0949 (C₁₅H₁₅NO₅ requiere 289,0950).

EJEMPLO 3



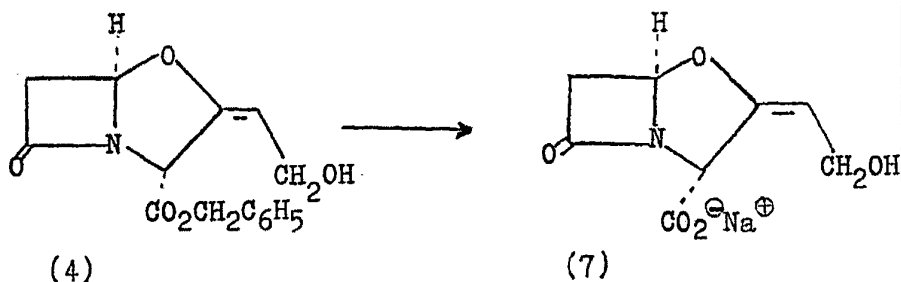
15 Se hidrogenan 94 mg de clavulanato de bencilo (3)
en 8 ml de etanol sobre 30 mg de paladio al 10 % en carbón y
28 mg de carbonato sódico hidrógeno durante 60 minutos. Se
filtra el catalizador, se lava con agua y después con etanol
y los filtrados combinados se evaporan. El residuo se disuel-
ve en 2,5 ml de dimetilformamida seca conteniendo 245 mg de
20 bromuro de p-bromobencilo y la solución se deja a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. La solución se fracciona en gel
de sílice, eluyendo primero con una mezcla 1:1 de acetato de
etilo y hexano y finalmente con acetato de etilo. Las frac-
25 ciones 16-19 se evaporan para obtener 11 mg de isoclavulana-
to de p-bromobencilo (5) en forma de varillas delgadas, p.f.
134-134,5°C (cristalizado en cloruro de metileno-tetracloruro
de carbono). Las fracciones 21-24 se evaporan para dar 52 mg
de clavulanato de p-bromobencilo (6) en forma de agujas, p.f.
30 103-104°C (cristalizado de cloruro de metileno-tetracloruro

1 de carbono).

Las estructuras y la estereoquímica absoluta de los dos productos (5) y (6) fueron confirmadas por análisis con rayos X.

5

EJEMPLO 4



10

15

20

Una mezcla de 60 mg de isoclavulanato de bencilo (4), 17,6 mg de carbonato sódico hidrógeno y 20 mg de paladio al 10 % en carbón en etanol se hidrogena a 20°C y una atmósfera de presión durante 105 minutos, después de los cuales la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-ciclohexano 1:1) indica que la reacción es completa. El catalizador se separa por filtración y se lava con agua y el filtrado y las aguas de lavado combinados se evaporan. El residuo se trata dos veces con etanol y se evapora y después se trata con acetona, se evapora y se tritura con acetona/éter para dar 30 mg de isoclavulanato sódico (7) en forma de polvo blanquecino.

25

RMN (D₂O): 3,10 (1H, d, J = 17,5 Hz, 6β-CH), 3,64 (1H, dd, J = 17,5 Hz, J' = 3,0 Hz), 4,18 (2H, d, J = 7,5 Hz, CH₂OH), 5,22 (2H, m, =CH-CH₂OH, 3-CH), 5,86 (1H, d, J = 3,0 Hz, 5-CH).

30

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) en µg/ml del isoclavulanato sódico, de la ampicilina y de combinaciones de isoclavulanato sódico con ampicilina contra ciertos organismos productores de β-lactamasa se encuentran en la si-

1 guiente Tabla I. Los resultados se obtuvieron por la técnica del microtítulo con un inoculum 1/500 de un caldo de cultivo de una noche.

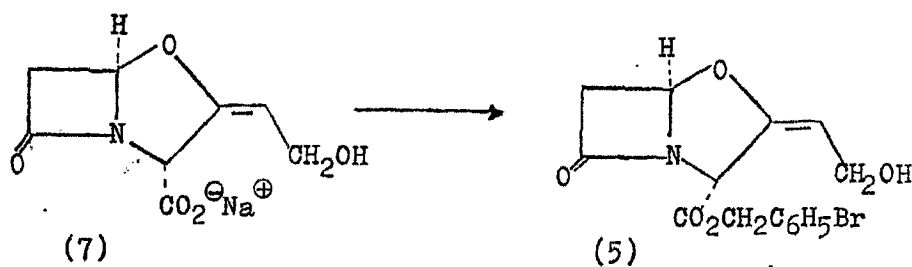
TABLA I

5 CMI en µg/ml del isoclavulanato sódico, ampicilina y mezclas de ambos contra Staphylococcus aureus Russell y Klebsiella

Aerogenes E70

Organismo	Compuestos				
	Ampici- lina	Ampici- lina + 1 µg/ml de clavulana to sódico	Ampici- lina + 5 µg/ml de clavulana to sódico	Ampici- lina + 20 µg/ml de clavulana to sódico	Clavu- lanato sódico
Staphylococcus Aureus Russell	500	3,9	0,78	0,39	125
Klebsiella aero- genes E70	500	15,6	12,5	6,2	500

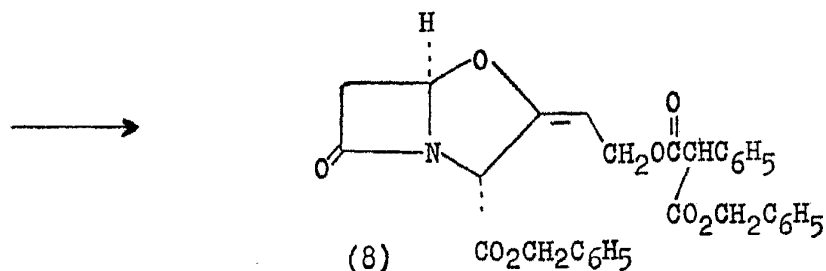
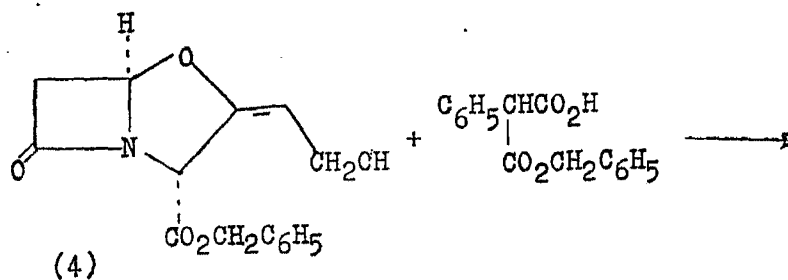
EJEMPLO 5



25 Se tratan 19,5 mg de isoclavulanato sódico (7) con 22,5 mg de bromuro de p-bromobencilo en dimetilformamida seca, durante 3 horas, después de las cuales la cromatografía en capa fina (butanol-etanol-agua, 16:4:7) indica que la reacción es casi completa. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1) para dar 14,5 mg del producto (5); p.f. 132-134°C.

30

EJEMPLO 6



15

20

25

Se disuelven 82 mg de isoclavulanato de bencilo (4) en cloruro de metileno seco y se añaden 76 mg de ácido bencilfenilmalónico. La solución se enfría a 0°C y se añaden 57,7 mg de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita a 0°C durante una hora y a la temperatura ambiente durante la noche; se filtra la mezcla y el filtrado se concentra para dar el producto crudo (8). El producto crudo se purifica por fraccionamiento sobre gel de sílice y elución con gradiente empleando acetato de etilo/ciclohexano para obtener 42 mg (rendimiento: 32 %) del producto (8) en forma de goma incolora.

IR (película): 1805, 1745, 1695 cm^{-1} .

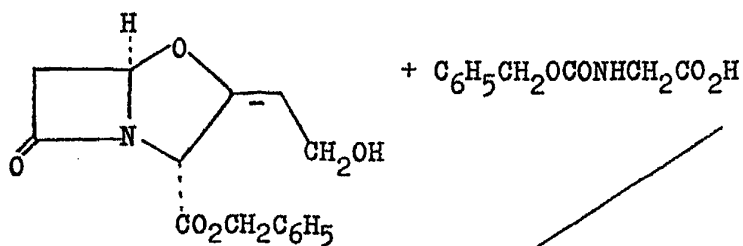
RMN (CDCl_3): 2,95 (1H, dd, $J = 17$ Hz, $J' = 1$ Hz, 6 β -H), 3,42 (1H, dd, $J = 17$ Hz, $J' = 3$ Hz, 6 α -H), 4,57 (2H, m, C=CHCH₂), 4,59 (1H, s, OCOCHPh), 5,08 (2H, s, CHPhCO₂CH₂Ph), 5,12 (1H, m, oscurecido, C=CHCH₂), 5,14 (2H, s, NCHCO₂CH₂Ph), 5,35 (1H, s ancho, NCHCO₂CH₂C₆H₅), 5,63 (1H, dd, $J = 3$ Hz,

30

1 $J' = 1$ Hz, 5-H) y 7,288 (15H, s, H aromático). Peso molecular (espectrometría de masas) 541.

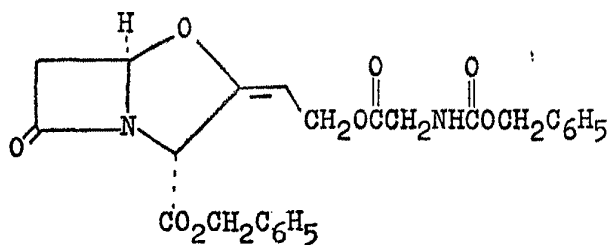
EJEMPLO 7

5



10

(4)



15

(9)

20

Se tratan 120 mg de isoclavulanato de bencilo (4) con 84 mg de benciloxicarbonilglicina, 32 mg de piridina y 82 mg de dicitclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno a 0°C. La solución se agita durante la noche a la temperatura ambiente y se filtra. Por cromatografía en gel de sílice se obtiene el producto deseado (9) en forma de goma incolora con un rendimiento del 72 %.

25

IR (película): 3370, 1810, 1700-1760, 1665 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 3,02 (1H, dd, $J = 17,5$ Hz, $J' = 1$ Hz, 6 β -H), 3,49 (1H, dd, $J = 17,5$ Hz, $J' = 3$ Hz, 6 α -H), 3,9 (2H, d, $J = 6$ Hz, CH_2NH), 4,67 (2H, m, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,14 (2H, s, $\text{NCHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5,21 (2H, s, $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,46 (1H, s ancho, $\text{NCH}\cdot\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,72 (1H, dd, $J = 3$ Hz, $J' = 1$ Hz, 5-H),

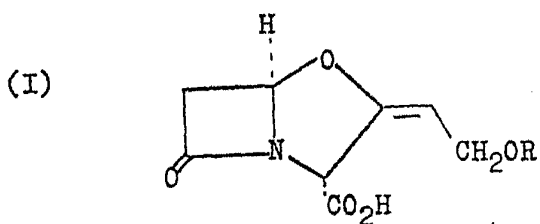
30

1 7,38 (1OH, s, H aromático).

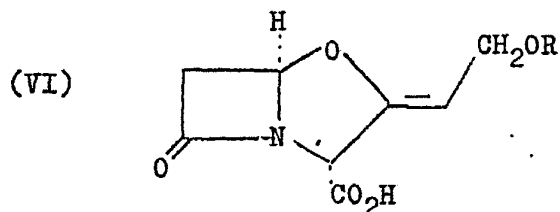
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la isomerización de derivados del ácido isoclavulánico de fórmula:



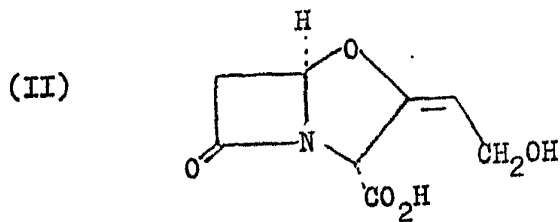
o una sal o éster del mismo, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, cuyo procedimiento consiste en isomerizar un compuesto de fórmula (VI):



20 o una sal o éster del mismo, donde R es el definido en relación con la fórmula (I), y después, si se desea, convertir la función derivada del ácido carboxílico en la posición 2 en otra función derivada de ácido carboxílico y/o convertir un grupo R en otro grupo R.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II)

1

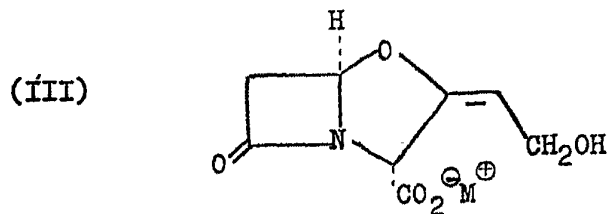


5

o una sal o éster del mismo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (III)

10



15

donde M[⊕] es un ión sodio o potasio.

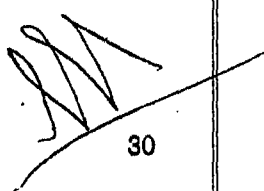
4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, donde la reacción de isomerización consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula (VI) con un catalizador de metal de transición, en presencia de hidrógeno.

20

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde el catalizador de metal de transición es paladio.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA ISOMERIZACION DE DERIVADOS DEL
ACIDO ISOCIAVULANICO.

25



30

