



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 454.009	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 6.12.1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 51516/75	32 FECHA 16.12.1975	33 PAIS INGLATERRA
--	------------------------	-----------------------

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

44 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE DERIVADOS DEL ACIDO CLAVULANICO.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

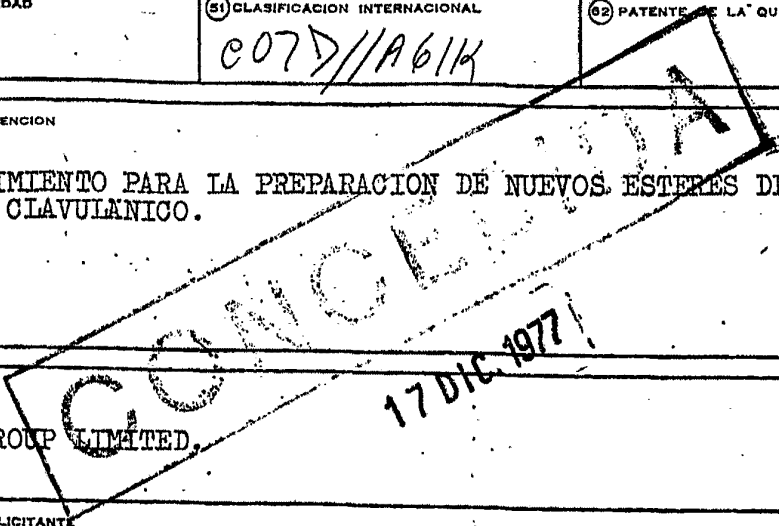
Irene Stirling. Británica.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

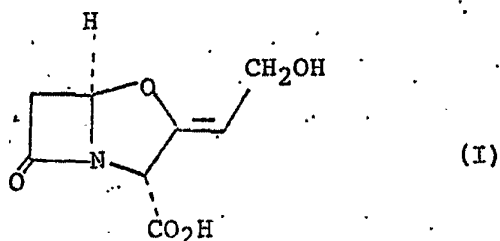
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



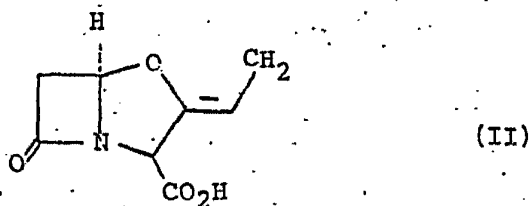
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos
que contienen un anillo de β -lactama, a procedimientos para
su preparación y a composiciones que los contienen.

5 La patente belga n° 827.926 indica, entre otras
cosas, que el ácido clavulánico, que es el compuesto de fór-
mula (I):



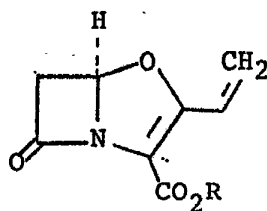
15 y sus sales y ésteres poseen actividad anti-bacteriana e in-
hibidora de la β -lactamasa. Ahora se ha encontrado que un
grupo distinto de compuestos que contienen β -lactama poseen
actividad antibacteriana e inhibidora de la β -lactamasa,
cuyo espectro difiere del del ácido clavulánico.

 En consecuencia, esta invención proporciona los
ésteres del compuesto de fórmula (II):



25 Los ésteres adecuados del compuesto de fórmula
(II) comprenden los correspondientes a los ésteres del com-
puesto de fórmula (I) descritos en la patente belga antes
mencionada.

30 Son ésteres especialmente adecuados del compues-
to de fórmula (II) los de fórmula (III):



(III)

1
5
donde R es un grupo hidrocarburo de hasta 20 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo sustituido inerte de hasta 20 átomos de carbono.

10 Más adecuadamente, R es un grupo de fórmula CHR^1R^2 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo alcoxilo o aciloxi de hasta 7 átomos de carbono.

15 En el caso más adecuado, R^1 es un átomo de hidrógeno.

En el caso más adecuado, R^2 es un grupo fenilo o un grupo p-metoxifenilo.

20 Preferiblemente CHR^1R^2 es un grupo bencilo o un grupo p-metoxibencilo.

25 Otros ésteres especialmente adecuados son los ésteres fácilmente hidrolizables in vivo tales como los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico, ftalidílico, α -etoxicarboxiloxietílico y otros de este tipo, por ejemplo los descritos en general en la patente belga n° 827.926.

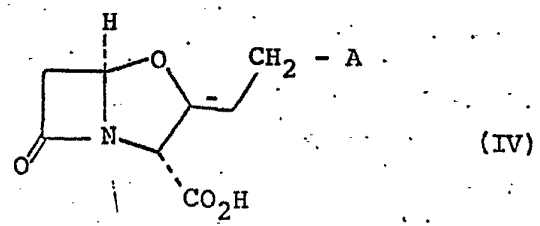
30 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un éster del compuesto de fórmula (II). Estas composiciones también contienen un vehículo farmacéutico convencional.

Los compuestos de fórmula (II) y sus sales y éste-

1 res son inhibidores de la β -lactamasa que pueden potenciar
la actividad de las penicilinas y de las cefalosporinas con-
tra ciertos organismos productores de β -lactamasa. Así,
ciertas composiciones preferidas de esta invención también
5 contienen una penicilina o una cefalosporina. En general, se
administran de 50 a 2500 mg de un compuesto de esta inven-
ción al día. Si se desea, las composiciones también pueden
ser utilizadas para tratar las infecciones en los animales
domésticos, tales como la mastitis de las vacas.

10 En otro aspecto, esta invención también proporci-
ona un procedimiento para la preparación del éster del compues-
to de fórmula (II), que consiste en separar los elementos de
un compuesto de fórmula HA del correspondiente éster de un
compuesto de fórmula (IV):

15



20 donde A es un grupo hidroxilo o hidroxilo sustituido.

Los grupos hidroxilo sustituidos adecuados son los
grupos hidroxilo acilados y los grupos hidroxilo sulfonados.

25

Los grupos hidroxilo acilados A adecuados son los
descritos en la solicitud de patente británica n° 45.738/74
y su equivalente patente belga n° 834.645.

Los grupos hidroxilo sulfonados adecuados son los
descritos en la patente alemana publicada n° 2.616.087.

30

Las eliminaciones anteriores se realizan normalmen-
te en condiciones anhidras y habitualmente en presencia de
un catalizador ácido o básico. Estas reacciones se llevan a

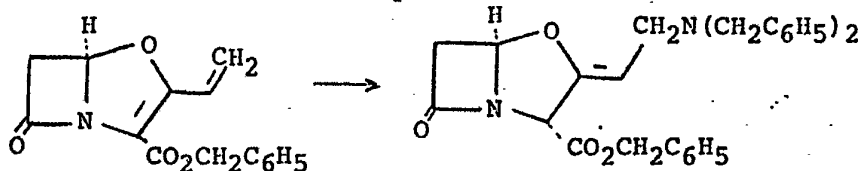
1 cabo normalmente en un disolvente inerte aprótico como dime-
tilsulfóxido, cloruro de metileno, dimetilformamida, tetra-
hidrofurano y similares y a una temperatura no extrema, por
ejemplo de 0 a 25°C, v.g. 12-20°C.

5 Cuando la reacción anterior se lleva a cabo sobre
un compuesto de fórmula (IV) donde A es un grupo hidroxilo,
la reacción se efectúa normalmente en presencia de un cata-
lizador ácido y/o un agente promotor de la deshidratación.
Los catalizadores ácidos adecuados son los ácidos minerales
10 débiles anhidros como el ácido ortofosfórico. Entre los agen-
tes deshidratantes adecuados se encuentran los agentes débi-
les como dicitclohexilcarbodiimida y sus equivalentes químicos.

15 Cuando la reacción anterior se lleva a cabo sobre
un éster de un compuesto de fórmula (IV) donde A es un grupo
hidroxilo acilado, la reacción se efectúa normalmente en pre-
sencia de una base, por ejemplo una amina terciaria como
trietilamina o su equivalente químico o una base de escasa
nucleofilicidad tal como 1,5-diaza-biciclo{5,4,0}undec-5-eno
o su equivalente químico.

20 Puede ser ventajoso incluir un estabilizante duran-
te la preparación de los compuestos de esta invención. Entre
los estabilizantes adecuados se encuentran la hidroquinona.

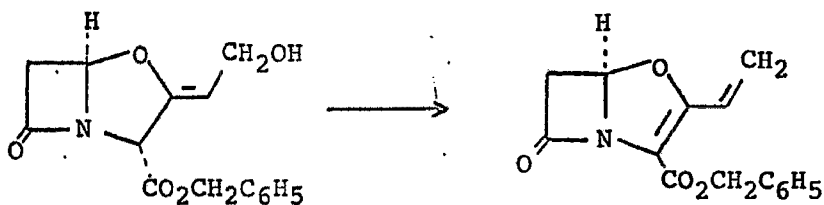
25 Los compuestos de esta invención también son útiles
intermediarios en la preparación de compuestos similares a
los de fórmula (I) donde el grupo hidroxilo está sustituido
por un grupo dibencilamino, dialilamino o similar. La si-
guiente reacción ilustra este punto:



1 Se tratan 271 mg del éster bencílico del dieno en
4 ml de acetonitrilo seco a 0°C con 197 mg de dibencilamina
5 en 2 ml de acetonitrilo seco, durante 5 minutos. La mezcla
de reacción se agita durante 2 horas a 0°C y durante 2 ho-
ras más a la temperatura ambiente (alrededor de 16°C). Se
separa el disolvente por evaporación y el residuo se disuel-
ve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se evapo-
ra y se fracciona sobre gel de sílice para dar dibencilamino-
desoxiclavulanato de bencilo que se purifica por cromatogra-
10 fía. El compuesto resultante es un potente inhibidor de la
 β -lactamasa estafilocócica capaz de aumentar la eficacia
de la amoxicilina contra los organismos que producen esa
enzima.

EJEMPLO 1

15 7-Oxo-3-vinil-4-oxa-1-aza-biciclo [3,2,0]hept-2-en-2-carboxi-
lato de bencilo



25 Se añaden 0,2 g de clavulanato de bencilo a 6 ml de
dimetilsulfóxido sódico y 3 ml de benceno seco conteniendo
0,43 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se añaden 0,069 g de áci-
do ortofosfórico anhidro en 2 ml de dimetilsulfóxido y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas.
La cromatografía en capa fina muestra una mancha que se mue-
ve más rápidamente y queda una fluorescencia azul a 366 nm.
Se filtra la dicitclohexilurea, se agrega benceno al filtrado
30 y la fase orgánica se lava con agua, se seca y evapora. Por

1 fraccionamiento sobre gel de sílice se obtiene el producto
en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 71 %.
El dieno se conserva como solución en acetona conteniendo
0,01 % de hidroquinona como estabilizante.

5 IR (película): 1610, 1700, 1628, 1565 cm^{-1} .

RMN $\{(\text{CD}_3)_2\text{CO}\}$: 3,5 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' = 1,5$
Hz, 6 β -H), 3,86 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' = 3 \text{ Hz}$, 6 α -H), 5,25
(2H, s, CH_2Ph), 5,62 (1H, dd, $J = 11 \text{ Hz}$, $J' = 2 \text{ Hz}$,

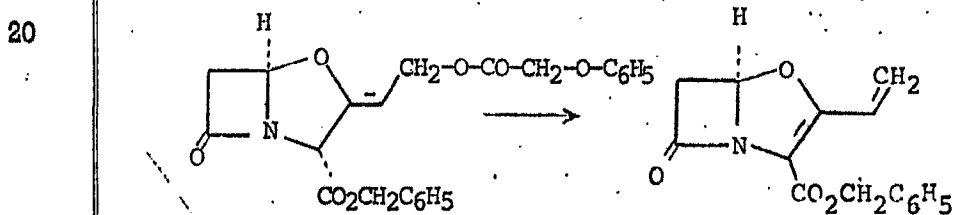
10 $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{H})$), 5,88 (1H, dd, $J = 17,5 \text{ Hz}$, $J' = 2 \text{ Hz}$, $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{H})$),

5,98 (1H, dd, $J = 3 \text{ Hz}$, $J' = 1,5 \text{ Hz}$, 5-H), 7,08 (1H, dd,
 $J = 17,5 \text{ Hz}$, $J' = 11 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,37 (5H, m, -H aromáti-
co).

15 El espectro de masas presenta un ion molecular
a m/e 271 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ requiere 271).

EJEMPLO 2

7-Oxo-3-vinil-4-oxa-1-aza-biciclo [3.2.0]hept-2-en-2-carbo-
xilato de bencilo



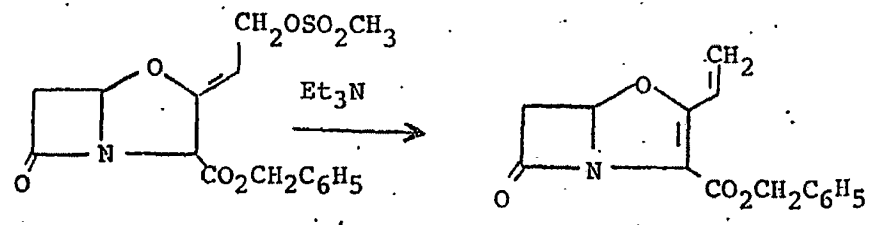
25 El compuesto del título se forma cuantitativamente
por acción de una base sobre derivados acilados de clavulana
to. El fenoxiacetilclavulanato de bencilo se disuelve en
cloruro de metileno y se añade una cantidad equivalente de
1,5-diaza-biciclo[5,4,0]undec-5-eno; la reacción, que es
30 completa en 10 minutos, se sigue por cromatografía en capa

1 fina y espectro infrarrojo e indica que el producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Bencilclavudieno

5



10

Se añaden 1,5 g de trietilamina a una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo en 60 ml de cloruro de metileno a -10°. Se añaden lentamente, a lo largo de 5 minutos, 1,26 g de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a -10° durante 15 minutos y se lava con ácido clorhídrico 5M enfriado con hielo y solución saturada de bicarbonato sódico (enfriado con hielo), se seca y evapora. Por cromatografía en columna se obtiene un rendimiento del 25 % de bencilclavudieno (espectro infrarrojo, RMN y cromatografía en capa fina como en el Ejemplo 1).

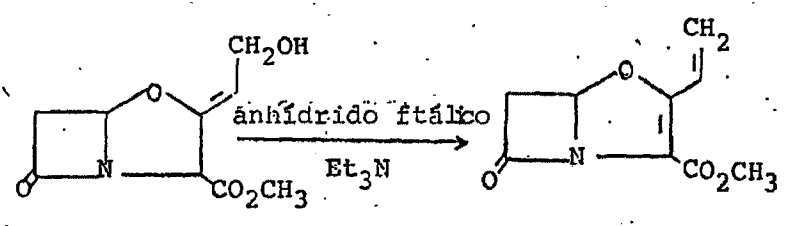
15

20

EJEMPLO 4

Metilclavudieno

25



30

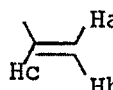
Se tratan 213 mg (0,001 moles) de clavulanato de metilo en 10 ml de acetonitrilo con 148 mg (0,001 moles) de anhídrido ftálico y 400 mg (0,004 moles) de trietilamina a 0°. Al cabo de 10 minutos se agrega acetato de etilo y la so

1. lución se concentra, se añade en este momento una pequeña
cantidad de hidroquinona como estabilizante, se agrega más
acetato de etilo y la solución se agita con 5 g de gel de
5 sílice. Se filtra la mezcla y se añaden otros 5 g de gel
de sílice al filtrado así como una pequeña cantidad de hi-
droquinona, se agita la suspensión y se separa el gel de
sílice por filtración. Por evaporación del disolvente se
obtiene metilclavudieno en forma de aceite amarillo pálido
con un rendimiento del 50 %.

10 El espectro de masas muestra un ion molecular a
m/e 195.

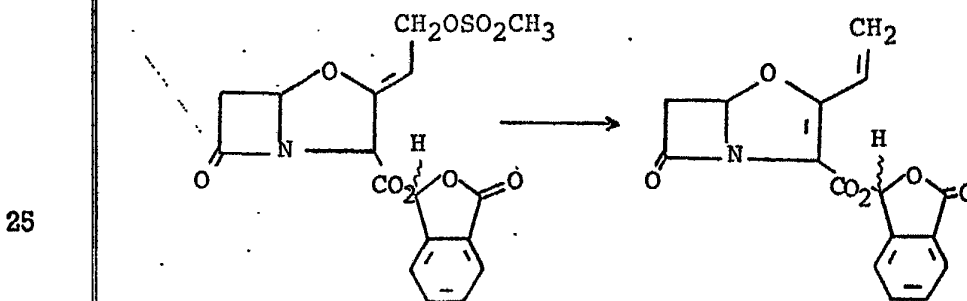
IR(CHCl₃): 1805, 1710, 1635, 1575 cm⁻¹.

15 RMN(CDCl₃): 3,42 (1H, dd, J = 17 Hz, J = 1,5 Hz,
6β-H), 3,73 (1H, dd, J = 17 Hz, J = 3 Hz, 6α-CH), 3,8 (3H,
s, CO₂CH₃), 5,58 (1H, dd, J = 11 Hz, J = 2 Hz, Hb), 5,87

para  (1H, dd, J = 17 Hz, J = 2 Hz, Ha), 5,88 (1H, m,
5-H), 7,01 (1H, dd, J = 17 Hz, J = 11 Hz, Hc).

20 EJEMPLO 5

Ftalidilclavudieno



30 Se disuelven 331 mg (0,001 moles) de clavulanato
de ftalidilo en CH₂Cl₂ y se enfría a -15°. Se añaden 150 mg
(0,0015 moles) de trietilamina seguidos de 126 mg (0,0015 mo-

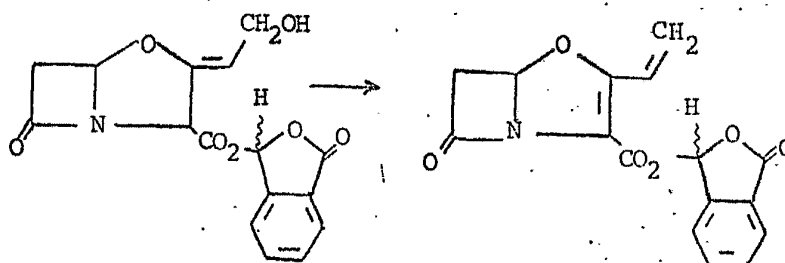
1 les) de cloruro de metanosulfonilo. La solución se agita a
esta temperatura durante 2 horas, se lava con ácido clorhí-
drico 5M enfriado con hielo, solución saturada de bicarbo-
nato sódico enfriada con hielo y agua enfriada con hielo,
5 se seca y se evapora para dar el producto en forma de sólido
amarillo pálido con un rendimiento del 45 %.

IR(Nujol): 1795, 1770, 1708 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 3,43 (1H, 2d, $J = 17,5$ Hz, $6\beta\text{-H}$, dcs-
epímeros), 3,72 (1H, 2dd, $J = 17,5$ Hz, $6\alpha\text{-H}$, de ambos epí-
10 meros), 5,8 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$ de ambos epímeros), 5,87 (1H, m,
5-H de ambos epímeros), 7,0 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$ de ambos epíme-
ros), 7,41 (1H, s, CO_2CH), 7,63 (4H, m, H aromático).

EJEMPLO 6

Ftalidilclavudieno



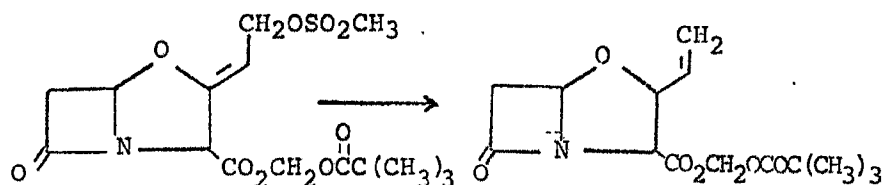
25 Se tratan 460 mg (0,0014 moles) de clavulanato de
ftalidilo en 10 ml de acetonitrilo con 206 mg (0,0014 mo-
les) de anhídrido ftálico a 0° . Se añaden gota a gota 566 mg
(0,0056 moles) de trietilamina a lo largo de 5 minutos. Al
cabo de 15 minutos la reacción es completa (cromatografía
en capa fina). La mezcla de reacción se trata como se ha
descrito anteriormente y se obtiene el producto requerido
con un rendimiento del 35 %.

1

EJEMPLO 7

Pivaloiloximetilclavudieno

5



10

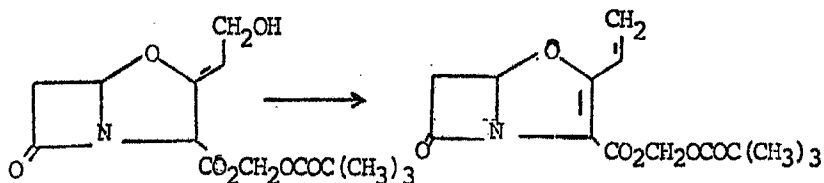
Se agregan 150 mg de trietilamina y 126 mg de cloruro de metanosulfonilo a una solución enfriada a -10° de 313 mg de clavulanato de pivaloiloximetilo en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y se trata como se ha descrito anteriormente para dar el producto en forma de aceite con un rendimiento del 56 %.

15

EJEMPLO 8

Pivaloiloximetilclavudieno

16



20

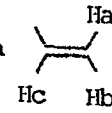
Se tratan 313 mg de clavulanato de pivaloiloximetilo en 10 ml de acetonitrilo con 148 mg de anhídrido ftálico y 400 mg de trietilamina a 0°. Se añaden 20 ml de acetato de etilo y la solución se trata con gel de sílice como se ha descrito anteriormente; también se agregan 0,01 % de hidroquinona como estabilizante. Por evaporación del disolvente se obtiene el dieno en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 56 %.

25

30

IR(película): 1810, 1750, 1720 cm⁻¹.

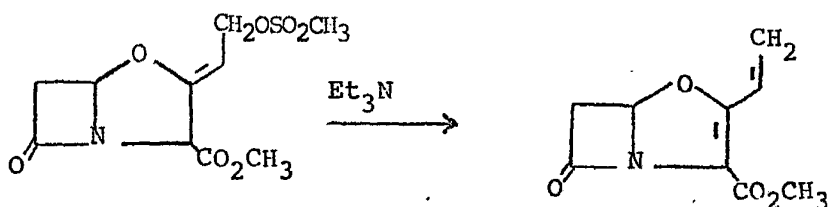
RMN(CDCl₃): 1,22 (9H, s, C(CH₃)₃), 3,45 (1H, dd,

1 J = 17 Hz, J = 2 Hz, 6 β -H), 3,79 (1H, dd, J = 17 Hz, J =
2,5 Hz, 6 α -H), 5,84 (2H, m, CO₂CH₂CO₂), 5,88 (1H, m, 5-H,
5 oscurecido por m a 5,84), para  5,63 (1H, dd, J =
11 Hz, J = 2 Hz, Hb), 5,92 (1H, dd, J = 17 Hz, J = 2 Hz,
Ha), 6,97 (1H, dd, J = 17 Hz, J = 11 Hz, Hc).

EJEMPLO 9

Metilclavudieno

10



15

Una solución enfriada a -10° de clavulanato de metilo en cloruro de metileno se trata con 150 mg (0,0015 moles) de trietilamina y 126 mg (0,0015 moles) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 45 minutos, se lava con ácido clorhídrico 5M enfriado con hielo, solución saturada de bicarbonato sódico y agua y después se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Se agrega hidroquinona al filtrado que se evapora para dar el producto con un rendimiento de 55 % (IR y RMN como en el Ejemplo 4).

20

25

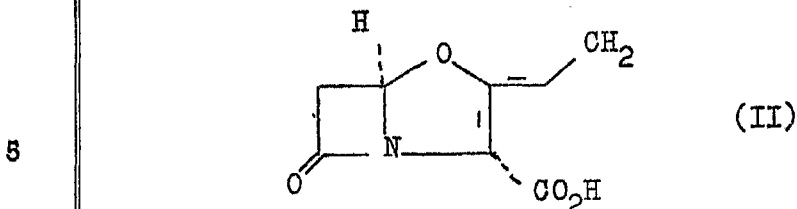
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

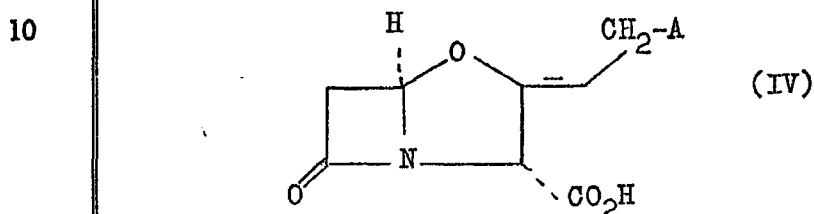
1. Un procedimiento para la preparación de nue-

30

1 vos ésteres de derivados del ácido clavulánico de fórmula
II



que comprende eliminar los elementos de un compuesto de
fórmula HA del correspondiente éster de un compuesto de
fórmula IV



15 donde A es un grupo hidroxilo o hidroxilo sustituido, en
presencia de un catalizador ácido o básico y, opcionalmen-
te, de un promotor de la deshidratación, en condiciones
anhídras y en presencia de un disolvente inerte aprótico
a una temperatura de 0 a 25°C.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde A es un grupo hidroxilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde A es un grupo hidroxilo acilado.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde A es un grupo hidroxilo sulfonado.

5. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invencción que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE
DERIVADOS DEL ACIDO CLAVULANICO.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de catorce pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 6 diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30