



ESPAÑA

27 FEB. 1978

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

19 ES

11

21

23

NUMERO

455.404

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

27-ENERO-1977

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
03892/76	31-1-1976	INGLATERRA
19002/76	8-5-1976	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 β -LACTAMA "

61 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Roger John Ponsford, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

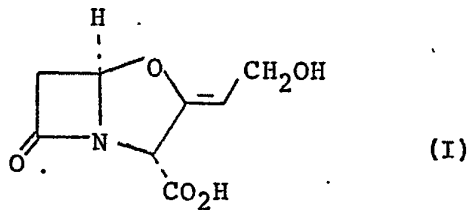
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

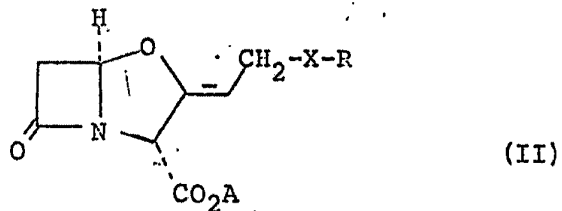
1. Esta invención se refiere a nuevos compuestos que contienen β -lactama, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La patente belga n° 827.926 describe entre otros el ácido clavulánico que responde a la fórmula (I):



10 y sus sales y ésteres. Ahora se ha descubierto que estos compuestos pueden ser convertidos en tioéteres que poseen propiedades inhibitoras de la β -lactamasa y un cierto grado de actividad antibacteriana.

15 Esta invención proporciona los compuestos de fórmula (II):



20 donde X es S, SO o SO₂ y R es un grupo orgánico de hasta 20 átomos de carbono y A es un grupo tal que CO₂A representa un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo.

25 El grupo R será inerte, es decir, la inclusión del

1. grupo R no conduce a la degradación rápida del compuesto de fórmula (II).

5 Los grupos orgánicos R adecuados para su inclusión en los compuestos de fórmula (II) son los hidrocarburos e hidrocarburos sustituidos con halógeno y/o grupos de subfórmulas OR^1 , $OCOR^1$, COR^1 , CO_2R^1 , NHR^1 , NR^1R^2 , $NHCOR^1$, NR^2COR^1 , $NHCO_2R^1$, $NR^2CO_2R^1$, donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono y R^2 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

10 Entre los hidrocarburos adecuados se encuentran los grupos alquilo, especialmente los que contienen hasta 6 átomos de carbono.

15 Un subgrupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (II) son aquéllos donde R es un grupo CH_2R^3 donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo naftilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, un grupo de fórmula R^4 , OR^4 o NR^4R^5 , donde R^4 es un grupo alquilo o acilo de hasta 3 átomos de carbono y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

20 Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son aquéllos donde R es un grupo $CR^6R^7R^8$, donde R^6 y R^7 son independientemente grupos alquilo de hasta 3 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido

25

1 con halógeno o un grupo de fórmula R^9 u OR^9 , donde R^9 es un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono; y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con
5 halógeno o un grupo de fórmula R^{10} u OR^{10} donde R^{10} es un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono.

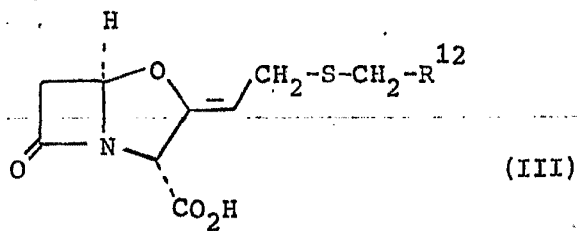
Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son aquéllos donde R es un grupo R^{11} que es un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos
10 en el anillo. Los grupos R^{11} adecuados son triazol, tetrazol, tienilo, tiazol, tiadiazol, tiatriazol, oxazol, isoxazolilo, oxadiazol, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y similares, opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes adecuados de estos grupos son los grupos alquilo de hasta 3
15 átomos de carbono o menos preferiblemente estos grupos sustituidos con un grupo $CONH_2$, CO_2H o similares.

Otros grupos R adecuados son los descritos en la patente alemana publicada 2.503.335 como adecuados para su
inclusión en la posición 3 de las 3-tiometilcefalosporinas.

20 Todavía otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son aquéllos donde R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo de subfórmulas OR^1 , $OCOR^1$, COR^1 y CO_2R^1 como los definidos anteriormente o con cloro, bromo, flúor o similares.

25 Un grupo de compuestos especialmente adecuados de

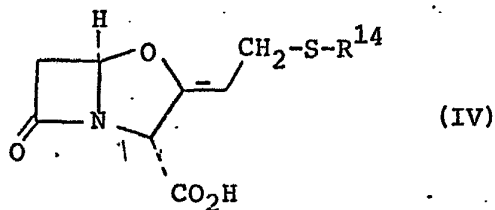
1 fórmula (II) son los de fórmula (III):



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R¹² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo u OR¹³, OCOR¹³, COR¹³ o CO₂R¹³, donde R¹³ es un hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono.

Otros compuestos especialmente adecuados de fórmula (II) son los sulfóxidos y sulfonas correspondientes a los sulfuros de fórmula (III).

15 Otro grupo de compuestos especialmente adecuado de fórmula (II) son los de fórmula (IV):



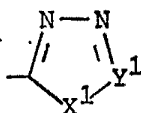
y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R¹⁴ es un grupo heterocíclico de 5 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono.

25 Los grupos R¹⁴ adecuados son aquellos que contienen 3 o 4 heteroátomos de los que por lo menos dos son áto-

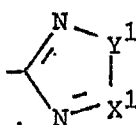
1 mos de nitrógeno.

Entre los grupos R^{14} especialmente adecuados se encuentran los de subfórmulas (a) y (b):

5



(a)



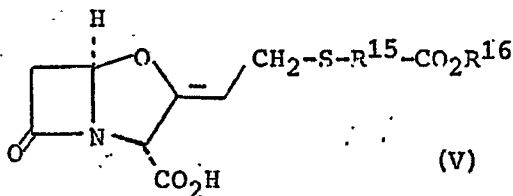
(b)

10

donde X^1-Y^1 representa un grupo S-N(CH₃), O-N(CH₃), N-N(CH₃), N-CH₂, O-CH₂ o S-CH₂.

Otro grupo de compuestos especialmente adecuados de fórmula (II) son los de fórmula (V):

15



(V)

20

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R^{15} es un grupo hidrocarburo divalente de 1 a 8 átomos de carbono y R^{16} es un átomo de hidrógeno o un hidrocarburo de 1 a 8 átomos de carbono.

25

Los grupos R^{15} adecuados son grupos alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 o 2 átomos

1 de carbono sustituido con un grupo fenilo.

5 Los grupos R¹⁶ adecuados son un átomo de hidrógeno y grupos alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilenos de 1 o 2 átomos de carbono, sustituido con un grupo fenilo.

Otros compuestos especialmente adecuados de fórmula (II) son los sulfóxidos y sulfonas correspondientes a los sulfuros de fórmula (V).

10 De todo lo anterior se deduce que los grupos R adecuados son los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 2-metoxietilo, 2-benciloximetilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, bencilo, p-clorobencilo, p-metoxibencilo, m-metoxibencilo, p-metilbencilo, fenilo, 4-fluorfenilo, 2-feniletilo y similares.

15 Los grupos A adecuados en los compuestos de fórmula (II) y grupos equivalentes en los compuestos descritos posteriormente son el hidrógeno y los iones formadores de sales tales como las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y sales amínicas como sales de alquilamina, dialquilamina, trialquilamina, pirrolidina y similares.

20 En el caso más adecuado, el grupo A representa un ion de un metal alcalino o alcalino-térreo farmacéuticamente aceptable.

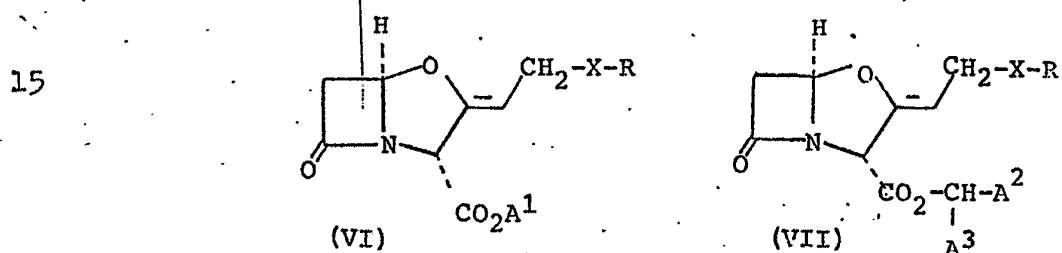
25 Las sales de litio de los compuestos de esta invención son frecuentemente ventajosas debido a su fácil aisla-

1 miento y buenas propiedades de almacenamiento.

Las sales de sodio y potasio (especialmente las sales sódicas) de los compuestos de esta invención son ventajosas debido a la evidente aceptabilidad farmacéutica de los iones sodio y potasio.

Las sales de esta invención son preferiblemente cristalinas. Además, como han de ser utilizadas como agentes farmacéuticos o intermediarios en la preparación de agentes farmacéuticos, es preferible que presenten el alto grado de pureza asociada a los productos farmacéuticos.

Como ésteres especialmente adecuados de los compuestos de fórmula (II) y fórmulas siguientes citaremos los de fórmulas (VI) y (VII):



donde X y R son los definidos en relación con la fórmula (II) y A¹ es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo de fórmula OA⁴, OCOA⁴, SA⁴ y SO₂A⁴, donde A⁴ es un grupo hidrocarburo de hasta 6 átomos de carbono; A² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o con un grupo A⁵ u

1 OA^5 , donde A^5 es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono y A^3 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o con un grupo A^5 u OA^5 , donde A^5 es un grupo alquilo.

5 Los ésteres bencílicos y p-metoxibencílicos de los compuestos de fórmula (II) son ésteres hidrogenolizables especialmente útiles.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

10 Entre las composiciones de la invención se encuentran las que están en una forma adecuada para uso oral, tópico o parenteral y pueden ser empleadas para el tratamiento de las infecciones en mamíferos, incluido el hombre.

15 En las formas adecuadas de las composiciones de esta invención son tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones pueden contener los materiales convencionales farmacéuticamente aceptables, como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, de forma conocida por los expertos en el campo de la formulación de
20 antibióticos.

25 Las composiciones inyectables o infusibles de sales de un compuesto de fórmula (II) son especialmente adecua-

1. das ya que pueden obtenerse elevados niveles en los tejidos de un compuesto de fórmula (II) después de su administración por inyección o infusión. Así, un aspecto de composición preferido de esta invención comprende una sal de un compuesto de fórmula (II) en forma estéril.

5 Las dosis unitarias que contienen un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster del mismo, adaptado para administración oral, constituyen otro aspecto de composición preferido de esta invención.

10 Bajo ciertas condiciones, la eficacia de las composiciones orales de compuestos de fórmula (II) y sus sales y ésteres pueden ser mejoradas si estas composiciones contienen un agente tampón o un agente de revestimiento entérico tal que los compuestos de la invención no establezcan un contacto prolongado en los jugos gástricos muy ácidos. Estas composiciones tamponadas o entéricamente revestidas pueden ser preparadas de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

15 Los compuestos de fórmula (II) o sus sales o ésteres pueden encontrarse en la composición como único agente terapéutico o pueden encontrarse junto con otros agentes terapéuticos como penicilina o cefalosporina. Las penicilinas o cefalosporinas adecuadas para su inclusión en estas composiciones sinérgicas son no solamente las conocidas por ser altamente susceptibles a las β -lactamasas sino también

20 las que presentan un cierto grado de resistencia intrínseca

25

1 a las β -lactamasas. Así, los antibióticos β -lactámicos ade-
cuados para su inclusión en las composiciones de esta inven-
ción son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbe-
nicilina, meticilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina,
5 epicilina, ticarcilina, ciclacilina, cefaloridina, cefalo-
tina, cefazolina, cefalexina, cefoxitina, cefacetrilo, cefa-
mandol, cefapirina, cefradina, cefaloglicina y otras pe-
nicilinas y cefalosporinas muy conocidas o prodrogas de las
mismas como hetacilina, metaampicilina, los ésteres aceto-
10 ximetílico, pivaloiloximetílico o ftalidílico de la bencil-
penicilina, ampicilina, amoxicilina o cefaloglicina o los
 α -ésteres fenílicos, tolfílicos o indanílicos de la carbeni-
cilina o de la ticarcilina o similares.

15 Naturalmente, si la penicilina o cefalosporina pre-
sente en la composición no es adecuada para la administración
oral, entonces la composición será adaptada a la administra-
ción parenteral.

20 Cuando se encuentra presente en una composición
farmacéutica junto con una penicilina o cefalosporina, la re-
lación del compuesto de fórmula (II) o de su sal o éster a
la penicilina o cefalosporina presente puede oscilar dentro
de amplios límites, por ejemplo de 1:10 a 3:1 y ventajosamente
de 1:5 a 2:1, por ejemplo de 1:1 a 1:3.

25 La cantidad total de agente antibacteriano presen-
te en cualquier dosis unitaria estará comprendida normalmente

1 entre 50 y 1500 mg y habitualmente será de 100 a 1000 mg.

5 Las composiciones de esta invención pueden ser utilizadas para el tratamiento, entre otras, de infecciones del tracto respiratorio, del tracto urinario y de los tejidos blandos de los seres humanos.

Las composiciones de esta invención también pueden ser utilizadas para el tratamiento de infecciones de animales domésticos, tales como la mastitis del ganado vacuno.

10 Normalmente se administran entre 50 y 3000 mg de las composiciones de la invención en cada día de tratamiento pero más habitualmente se administran de 100 a 1000 mg al día de las composiciones de esta invención. Sin embargo, para el tratamiento de graves infecciones sistémicas o de infecciones de organismos especialmente intransigentes, pueden utilizarse
15 dosis más altas de acuerdo con la práctica clínica.

20 La penicilina o cefalosporina en las composiciones sinérgicas de esta invención se encontrará normalmente en una proporción igual o aproximadamente igual a la cantidad convencionalmente utilizada cuando la penicilina o cefalosporina es el único agente terapéutico utilizado en el tratamiento de la infección.

25 Las composiciones especialmente adecuadas de esta invención contienen de 150 a 1000 mg de amoxicilina, ampici- lina o de una prodroga de las mismas (por ejemplo una de sus sales, hidratos o ésteres hidrolizables in vivo) y de 50 a

1 500 mg del compuesto de fórmula (II) o de una sal o de un
éster hidrolizable in vivo del mismo y más adecuadamente de
200 a 500 mg de amoxicilina, ampicilina o de una prodroga de
las mismas y de 50 a 250 mg del compuesto de fórmula (II) o
5 de una sal o éster hidrolizable in vivo del mismo.

El trihidrato de amoxicilina y las sales de meta-
les alcalinos de la amoxicilina son especialmente adecuados pa-
ra su inclusión en las composiciones de esta invención.

Esta invención también proporciona un procedimien-
10 to para la preparación de los compuestos de fórmula (II), que
consiste en hacer reaccionar un éster del ácido clavulánico
con un compuesto de fórmula (VIII):



donde R es el definido en relación con la fórmula (II) y des-
15 pués realizar una o más de las siguientes operaciones opcio-
nales:

- (a) desesterificar el éster así producido para formar el áci-
do libre o salificado de fórmula (II);
- (b) reesterificar el ácido libre o salificado así producido
20 para formar otro éster de fórmula (II);
- (c) oxidar el sulfuro a sulfóxido o sulfona.

Los ésteres de fórmula (II) donde X es S se pre-
paran primero por reacción de un tiol de fórmula (VIII) como
se ha definido con el correspondiente éster del compuesto de
25 fórmula (I), en presencia de un catalizador ácido.

1 Si el grupo R contiene un grupo reactivo tal como una
función amino o carboxilato, estos grupos reactivos pueden
ser protegidos de forma convencional antes de la operación
del procedimiento anterior y después regenerados convencio-
5 nalmente.

Adecuadamente, el catalizador es un ácido de Lewis
tal como trifluoruro de boro o su equivalente como eterato de
trifluoruro de boro, por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

10 La reacción anterior tiene lugar normalmente en
un disolvente inerte en las condiciones de reacción (v.g. se-
co y no hidroxílico) tal como cloroformo, ^dtriclorometano, te-
trahidrofurano, dioxano o similares.

15 En el caso más adecuado, la reacción tiene lugar
a temperatura reducida o no elevada, por ejemplo entre -80°
y $+30^\circ\text{C}$ y preferiblemente a temperatura reducida, por ejem-
plo entre -50 y 0°C .

Los ésteres de fórmula (II) donde X es SO o SO₂
pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto
donde X es S, por oxidación suave.

20 Estas reacciones pueden tener lugar a temperatura
ambiente o reducida, por ejemplo entre -20° y $+20^\circ\text{C}$, más ade-
cuadamente entre -12° y $+5^\circ\text{C}$, por ejemplo alrededor de 0°C .

25 La oxidación se realiza mejor utilizando un peráci-
do orgánico como agente oxidante. Entre los ácidos adecuados
se encuentran el ácido m-cloroperbenzoico y los reactivos

1 equivalentes. El uso de un equivalente del agente oxidante
conduce a un compuesto de fórmula (II) donde X es SO mientras
que el uso de dos equivalentes del agente oxidante conduce a
un compuesto de fórmula (II) donde X es SO₂.

5 Es normal efectuar la oxidación en un disolvente
inerte como cloruro de metileno o similares.

 Los ácidos y sales de fórmula (II) pueden ser pre-
parados con dificultad a partir de los ésteres hidrogenoliza-
bles tales como los ésteres bencílico y metoxibencílico de
10 fórmula (II) por hidrogenación empleando una presión media o
baja de hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de
transición tal como paladio al 10 % en carbón, donde el peso
de catalizador a tioéter es de 1:3 aproximadamente. Como di-
solventes adecuados citaremos el tetrahidrofurano y el etanol.
15 Si se incluye una base, el ácido inicialmente producido se
convierte en una sal que después es aislada.

 Las sales de fórmula (II) donde X es S pueden ser
preparadas a partir de ésteres de fórmula (II) por hidrólisis
básica muy suave, por ejemplo por hidrólisis en una solución
20 acuosa mantenida a pH 7-9 mediante la lenta adición de una ba-
se. Las bases adecuadas son el hidróxido de litio, el hidró-
xido sódico y sus equivalentes químicos.

 Los ésteres adecuados para la hidrólisis son los
ésteres metílico, metoximetílico y bencílico, siendo prefe-
25 rido el éster metoximetílico.

1

Los ácidos de fórmula (II) pueden ser preparados mediante acidulación cuidadosa de la sal correspondiente, tal como la sal sódica.

5

10

Las sales de fórmula (II) también pueden ser preparadas por intercambio salino por un método convencional; por ejemplo, una solución de la sal de litio en agua puede atravesar un lecho de resina cambiadora de ion en forma sódica (v.g. Amberlite 120, sal sódica de un copolímero de poliestireno y divinilbenceno sulfonatado) en un exceso de unas diez veces hasta que la elución es completa; la sal sódica resultante puede ser obtenida por liofilización o un método similar. Análogamente, una sal sódica puede ser convertida en una sal de litio o en una sal potásica de forma similar.

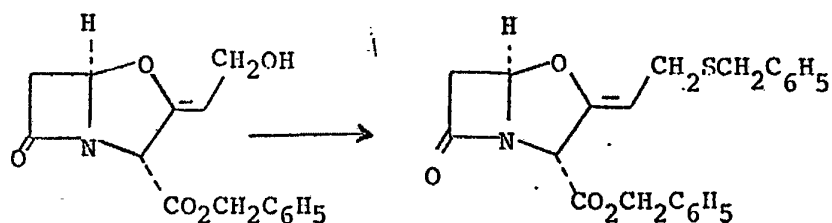
15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

3-(2-Tiobenciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de bencilo

20



25

Se disuelven 500 mg de clavulanato de bencilo en 50 ml de cloruro de metileno y se enfría a -30°C. Se agregan siete gotas de eterato de trifluoruro de boro a -30°C, segui-

1 das de una solución de 220 mg de bencilmercaptano en 5 ml de
cloruro de metileno, gota a gota, a -30°C . La solución se
agita entre -30° y 0°C durante hora y media, se lava tres ve-
ces con 25 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al
5 3 % y el extracto se seca sobre sulfato magnésico. Por evapo-
ración del disolvente y cromatografía se obtienen 150 mg
(25 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR(CHCl_3): 1800, 1745, 1690 cm^{-1} .

10 RMN(CDCl_3): 3,00 (1H, d, J = 17 Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,52
(1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 3,20 (2H, d, J = 8
Hz, CH_2SB_2), 3,77 (2H, s, SCH_2Ph), 4,77 (1H, t, J = 8 Hz, =
 CH-CH_2), 5,18 (1H, s ancho, 3-CH), 5,30 (2H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$),
5,72 (1H, d, J = 2,5 Hz, 6-CH), 7,40 y 7,50 (10H, dos single-
tes, SCH_2Ph y $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

15 Peso molecular (espectrometría de masas): 395.

Inhibición de la β -lactamasa, I_{50} ($\mu\text{g/ml}$)

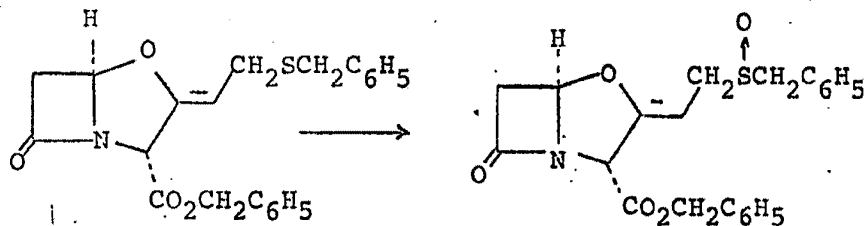
<u>Escherichia coli</u>	0,3
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,2
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	<0,07
20 <u>Pseudomonas aeruginosa</u> A.	1,8
<u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,76
<u>Citrobacter mantic</u>	24

25

1

EJEMPLO 23-(2-Bencilsulfinitiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0} heptano-2-carboxilato de bencilo

5



10

Se disuelven 39,5 mg de 3-(2-benciltioetiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de bencilo en 5 ml de cloruro de metileno y se tratan con 19 mg de ácido m-cloroperbenzoico a 0°C. La solución se agita a 0°C durante media hora y después se lava tres veces con 5 ml cada vez de solución de bicarbonato al 3 %. Se evapora el disolvente y la goma se cromatografía para dar el producto del título en forma de mezcla de sulfóxidos R y S (30 mg, 73 %).

15

IR(CHCl₃): 1800, 1750, 1700 cm⁻¹.

20

RMN(CDCl₃): 3,10 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,50 (2H, d ancho, J = 8 Hz, =CH-CH₂-), 3,62 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,87 y 3,97 (2H, dos singletes, SCH₂Ph, ↓ O sulfóxidos R y S), 4,86 (1H, t ancho, J = 8 Hz, =CH-CH₂-), 5,26 (1H, s ancho, 3-OH), 5,33 (2H, s, CO₂CH₂Ph), 5,83 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,48 δ (10H, s, CO₂CH₂Ph y SCH₂Ph). ↓ O

25

1

$[\alpha]_D^{20} = +7,2^\circ$ (c = 0,94, metanol).

Actividad antibacteriana in vitro (µg/ml)

<u>Staphylococcus aureus</u> Oxford	62
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	62

5

Inhibición de la β-lactamasa I₅₀ (µg/ml)

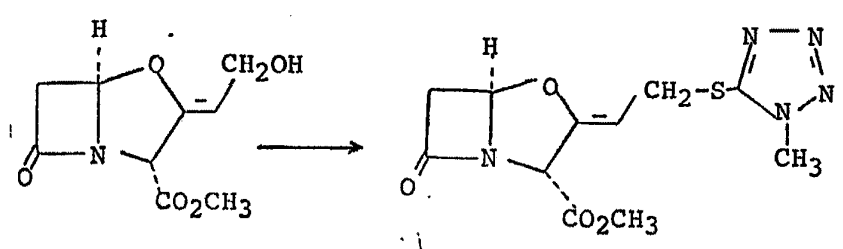
<u>Escherichia coli</u> JT4	0,07
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,8
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,16
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A.	0,6
<u>Citrobacter mantic</u>	0,26

10

EJEMPLO 3

3-{2-(1-Metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)tioetiliden}-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo

15



20

A 213 mg de clavulanato de metilo en 10 ml de diclorometano a -20°C se añaden 5 gotas de eterato de trifluoruro de boro seguidas de 120 mg de 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, durante las cuales la temperatura se deja subir gradualmente hasta -10°C.

25

La solución se lava tres veces con 10 ml cada vez de solución

1 acuosa de bicarbonato sódico al 3 %. Se seca la fase orgánica y se separa el disolvente por evaporación. Por cromatografía del material crudo se obtiene el compuesto del título, con un rendimiento del 40 % aproximadamente.

5 IR(CHCl₃) : 1800, 1750, 1690 cm⁻¹
RMN(CDCl₃): 3,04 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,50 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,73 (3H, s, CO₂CH₃), 3,88 (3H, s, N-CH₃), 3,97 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 4,92 (1H, t ancho, =CH-CH₂), 5,00 (1H, s ancho, 3-CH), 5,72^δ (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH).

10

$[\alpha]_D^{21} = +13^\circ$ (c = 1,34, metanol).

Los valores aproximados de la inhibición de la β-lactamasa I₅₀ en µg/ml para el compuesto del título fueron los siguientes:

15

<u>Escherichia coli</u> JT4	0,02
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	>>1,0
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,21
<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,56
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A.	0,035
20 <u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,08
<u>Enterobacter</u> P99	0,01

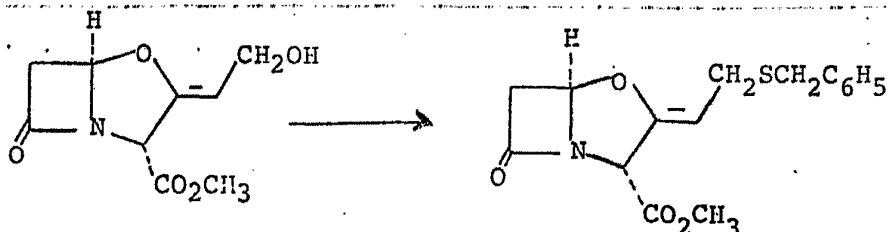
25

1

EJEMPLO 4

3-(2-Tiobenciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0] hepta-
no-2-carboxilato de metilo

5



Se disuelve 1 g de clavulanato de metilo en 50 ml
 10 de dicloruro de metileno seco y se enfría a -30°C . Se añaden
 15 gotas de eterato de trifluoruro de boro seguidas de 620 mg
 de bencilmercaptano en 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla
 se agita entre -30 y -10°C durante 2 horas y se lava tres ve-
 ces con 50 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al
 15 3 %, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolven-
 te para dar un aceite amarillo. Por cromatografía se obtienen
 219 mg (20 %) del compuesto del título en forma de aceite ama-
 rillo pálido.

IR(CHCl_3) : 1800, 1750, 1690 cm^{-1} .

20

RMN(CDCl_3): 2,93 (1H, d, $J = 17$ Hz, 6 β -CH), 3,15
 (2H, d, $J = 8$ Hz, =CH-CH₂), 3,45 (1H, dd, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$
 Hz, 6 α -CH), 3,67 (2H, s, SCH₂Ph), 3,74 (3H, s, CO₂CH₃), 4,67
 (1H, t ancho, $J = 8$ Hz, =CH-CH₂), 5,05 (1H, s ancho, 3-CH),
 5,67 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, 5-CH), 7,29 δ (5H, s, SCH₂Ph).

25

$[\alpha]_D^{21} = +26^{\circ}$ ($c = 1,69$, metanol).

1

Los valores aproximados de la inhibición de la β -lactamasa I_{50} en $\mu\text{g/ml}$ para el compuesto del título fueron los siguientes:

5

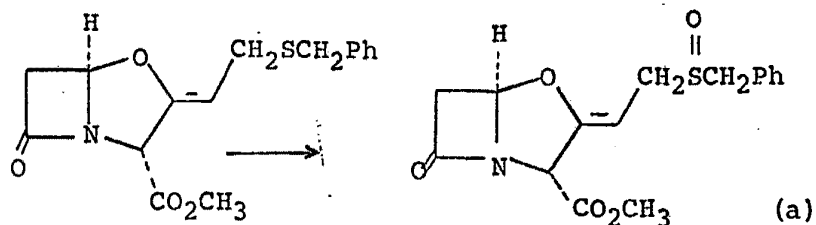
<u>Escherichia coli</u> JT4	0,15
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,28
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,01
<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,52
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A	0,54
<u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,03
<u>Enterobacter</u> P99	0,34

10

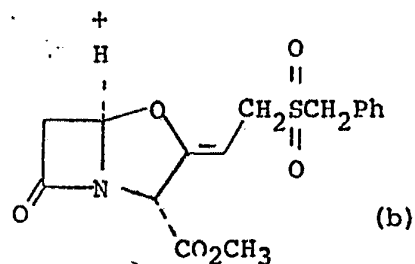
EJEMPLO 5

3-(2-Bencilsulfiniletilden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo y 3-(2-bencilsulfonyliletilden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo

15



20



25

1 Se disuelven 95 mg de 3-(2-tiobenciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo en 5 ml de dicloruro de metileno seco y se tratan con 78 mg de ácido m-cloroperbenzoico a 0°C. La solución se agita a 0°C durante media hora y se lava tres veces con 5 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al 3 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora para dar, por cromatografía, como primer producto eluído, 28 mg (27 %) de 3-(2-bencilsulfoniletilden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo (b) en forma de aceite incoloro.

IR(CHCl₃) : 1805, 1755, 1695 cm⁻¹
 RMN(CDCl₃): 3,02 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,50 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,65 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 3,75 (3H, s, CO₂CH₃), 4,13 (2H, s, CH₂Ph), 4,74 (1H, t ancho, J = Hz, =CH-CH₂), 5,14 (1H, s ancho, 3-CH), 5,75 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,37 δ (5H, s, CH₂Ph).
 [α]_D²¹ = +8,2° (c = 1,15, metanol).

Los valores aproximados de la inhibición de la β-lactamasa I₅₀ en µg/ml para el compuesto (b) fueron los siguientes:

<u>Escherichia coli</u> JT4	<0,0076
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,12
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,01
<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,16

1	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A	0,025
	<u>Pseudomonas dalgleish</u>	< 0,0076
	<u>Enterobacter</u> P99	0,015

El segundo producto (a) eluido de la columna se recoge como aceite incoloro.

IR(CHCl₃) : 1800, 1755, 1690 cm⁻¹

RMN(CDCl₃): 3,00 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,41 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 3,49 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,75 (3H, s, CO₂CH₃), 3,90 (2H, s, CH₂Ph), 4,78 (1H, t ancho, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 5,18 (1H, s ancho, 3-CH), 5,73 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,32δ (5H, s, CH₂Ph).

{α}_D²¹ = 0° (c = 0,78, metanol).

Los valores aproximados de la inhibición de la β-lactamasa I₅₀ en µg/ml para el compuesto (a) fueron los siguientes:

	<u>Escherichia coli</u> JT4	0,05
	<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,86
	<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,12
20	<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,56
	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A	0,10
	<u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,03
	<u>Enterobacter</u> P99	<< 0,076

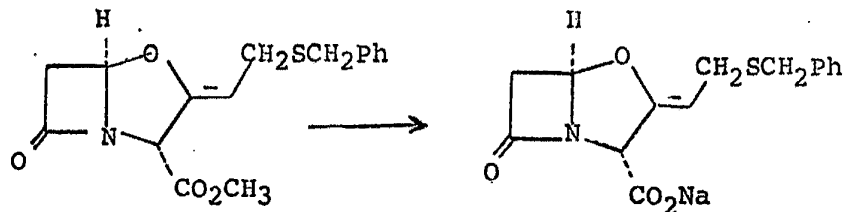
25

1

EJEMPLO 6

3-(2-Tiobenciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}
heptano-2-carboxilato sódico

5



10

Se hidrolizan 95,7 mg de 3-(2-tiobenciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metilo empleando NaOH 1N a pH 9,5 (pH inicial) hasta que la hidrólisis es completa. Por cromatografía (n-butanol/etanol/agua 4:1:1) se obtiene la sal sódica en forma de sólido amorfo después de triturar con éter (32 mg, 31 %).

15

IR(KBr): 1785, 1685 cm^{-1}

20

RMN(D_2O): 3,05 (1H, d, J = 17 Hz, 6 β -CH), 3,15 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 3,60 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,80 (2H, s, CH₂Ph), 4,78 (=CH-CH₂, protón parcialmente oscurecido por un pico de D_2O), 4,93 (1H, s ancho, 3-CH), 5,70 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,38 δ (5H, s, CH₂Ph).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19,8^\circ$ (c = 0,47, metanol).

25

Los valores aproximados de la inhibición de la β -lactamasa I₅₀ en $\mu\text{g/ml}$ para el compuesto del título fueron los siguientes:

1

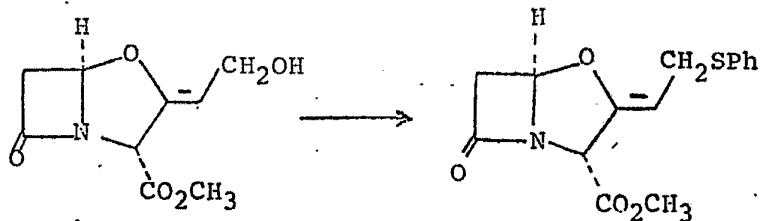
<u>Escherichia coli</u> JT4	0,10
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,13
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	<0,0076
<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,016
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A	>> 4,0
<u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,03
<u>Enterobacter</u> P99	>> 4,0

5

EJEMPLO 7

3-(2-Tiofeniletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo [3.2.0]heptano-2-carboxilato de metilo

10



15

Se disuelve 1 g de clavulanato de metilo en 50 ml de dicloruro de metileno seco y se enfría a -30°C . Se añaden 15 gotas (0,18 ml) de eterato de trifluoruro de boro a -30°C , seguidas de una solución de 550 mg de tiofenol en 10 ml de dicloruro de metileno. La mezcla se agita entre -30 y -10°C durante 2 horas y se lava tres veces con 50 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al 3 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente para dar un aceite que, después de cromatografiado, da el compuesto del título en forma de aceite incoloro

20

25

1 (298 mg, 20 %).

IR(CHCl₃) : 1800, 1755, 1695 cm⁻¹

RMN(CDCl₃): 2,76 (1H, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,38 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,56 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 3,64 (3H, s, CO₂CH₃), 4,70 (1H, t ancho, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 4,97 (1H, s ancho, 3-CH), 5,60 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,32 δ (5H, s ancho, SPh).

{α}_D²⁰ = +2° (c = 1,16, metanol).

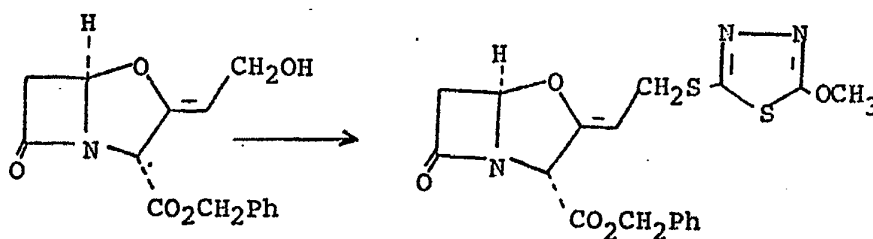
Los valores aproximados de la inhibición de la β-lactamasa I₅₀ en µg/ml para el compuesto del título fueron los siguientes:

<u>Escherichia coli</u> JT4	0,01
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	1,1
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,04
<u>Proteus mirabilis</u> C889	1,72
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A	0,08

EJEMPLO 8

3-(2-Tio-5-metoxitiadiazoliletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de bencilo

20



25

Se disuelven 2,89 g de clavulanato de bencilo en

1 100 ml de dicloruro de metileno seco y se tratan con 50 gotas (0,6 ml) de eterato de trifluoruro de boro a -30°C. Se añade gota a gota, a lo largo de media hora, una solución de 1,48 g de 5-metoxitiadiazolil-2-tiol en 10 ml de dicloruro de metileno, a -30°C. La mezcla de reacción se agita entre -30 y -10°C durante 2 horas y se trata como se ha descrito en el ejemplo anterior. Se recoge el producto del título en forma de aceite incoloro (625 mg, 15 %).

IR(CHCl₃) : 1800, 1750, 1695 cm⁻¹.

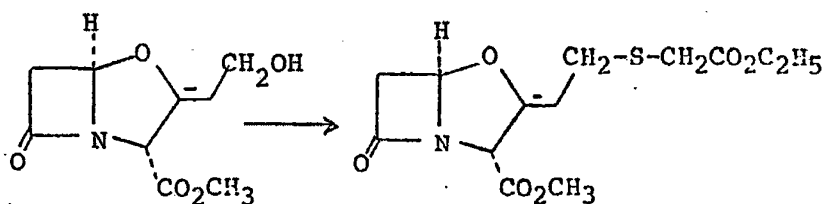
10 RMN(CDCl₃): 2,92 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,40 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,76 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂), 4,03 (3H, s, OCH₃), 5,02 (2H, s ancho, =CH-CH₂ y 3-CH), 5,17 (2H, s, CO₂CH₂Ph), 5,69 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,35 δ (5H, s, CO₂CH₂Ph).

15 $[\alpha]_D^{23} = +5^\circ$ (c = 0,92, metanol).

EJEMPLO 9

3-{2-Tio(etoxicarbonilmetil)etiliden}-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de metilo

20



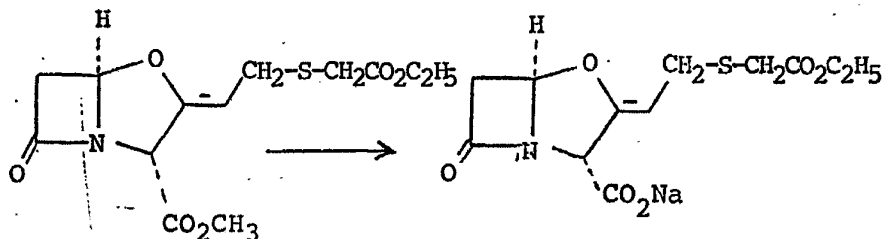
25

El compuesto del título se prepara a partir de clavulanato de metilo por un procedimiento análogo al descrito

1 en el Ejemplo 7 pero en el que el tiofenol se sustituye por una cantidad equivalente de 1-mercaptoacetato de etilo.

EJEMPLO 10

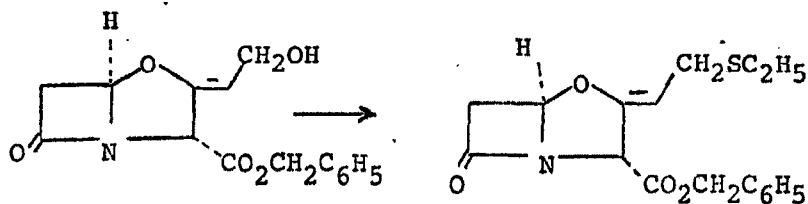
5 3-(2-Tio(etoxicarbonilmetil)etiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato sódico



15 El compuesto del título se prepara a partir del correspondiente éster metílico por hidrólisis empleando NaOH 1N a pH 9-9,5 (pH inicial) hasta que se ha consumido un equivalente de base. Por cromatografía se obtiene la sal sódica en forma de sólido amorfo después de triturado con éter.

EJEMPLO 11

20 3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de bencilo



25 Se disuelven 3,18 g de clavulanato de bencilo en 100 ml de cloruro de metileno y se enfría a -30°C. Se añade

1 una solución de 1,0 ml de etilmercaptano en 5 ml de cloro-
 5 ruro de metileno, seguida de 20 gotas de eterato de fluo-
 10 ruro de boro. La solución se agita entre -20 y -10°C duran-
 15 te 2,5 horas, se lava tres veces con solución diluída de
 bicarbonato sódico y el extracto se seca sobre sulfato mag-
 nésico. Por evaporación del disolvente y cromatografía se
 obtienen 804 mg del compuesto del título en forma de aceite
 incoloro.

IR(CHCl₃) : 1800, 1750, 1695 cm⁻¹.

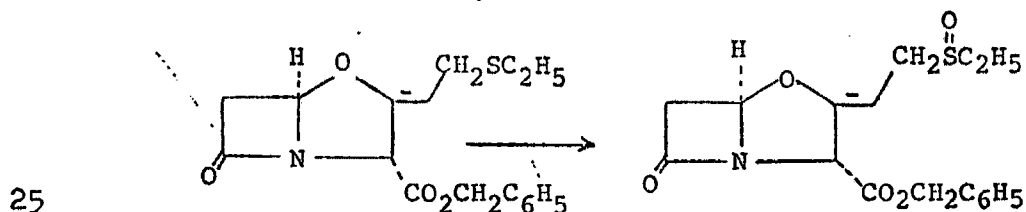
10 RMN(CDCl₃): 1,22 (3H, t, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃), 2,40
 (2H, q, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃), 2,95 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH),
 3,42 (1H, d, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,17 (2H, d,
 J = 8 Hz, CH₂SC₂H₅), 4,60 (1H, t, J = 8 Hz, -CH-CH₂-), 5,00
 (1H, s ancho, 3-CH), 5,18 (2H, s, CO₂CH₂Ph), 5,73 (1H, d,
 15 J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,36 (5H, s, CO₂CH₂Ph).

{α}_D²⁰ = +13,1° (c = 0,88, metanol).

Peso molecular (espectrometría de masas): C₁₇H₁₉NO₄S:
 333,103710 (experimental), 333,103469 (calculado).

EJEMPLO 12

20 3-(2-Etilsulfiniletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}
heptano-2-carboxilato de bencilo



1

Se disuelven 704 mg de 3-(2-etiltioetiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)heptano-2-carboxilato de bencilo en 40 ml de cloruro de metileno y se tratan con 370 mg de ácido m-cloroperbenzoico. La solución se agita a 0° durante una hora y se lava dos veces con una solución diluida de bicarbonato. El extracto se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene el producto del título como una mezcla de sulfóxidos R y S (295 mg).

5

10

IR(CHCl₃) : 1805, 1750, 1695 cm⁻¹.

15

RMN(CDCl₃): 1,18 (3H, t, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃), 2,46 (2H, q, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,40 (1H, d, J 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,34 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂SC₂H₅), 4,53 (1H, t, J 7 Hz, =CH-CH₂), 5,03 (3H, s ancho, 3-CH y CO₂CH₂Ph), 5,72 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,30 (5H, s, CO₂CH₂Ph).

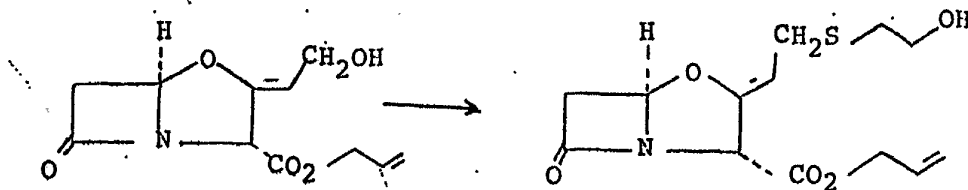
Peso molecular (espectrometría de masas) 349.

EJEMPLO 13

20

3-(2-(β-Hidroxietil)tioetiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)heptano-2-carboxilato de alilo

25



1

Se disuelven 500 mg de clavulanato de alilo en 20 ml de cloruro de etileno y se trata con 0,25 ml de 2-mercaptoetanol y 25 gotas de dietileterato de trifluoruro de boro. La solución se agita entre -20 y -10°C durante un periodo de hora y media. La reacción se apaga con solución diluída de hidróxido sódico y el extracto orgánico se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente y cromatografía en columna se aísla el compuesto del título (22 mg) en forma de aceite incoloro.

5

10

IR(CHCl₃) : 3450-3550, 1805, 1750, 1695 cm⁻¹.

15

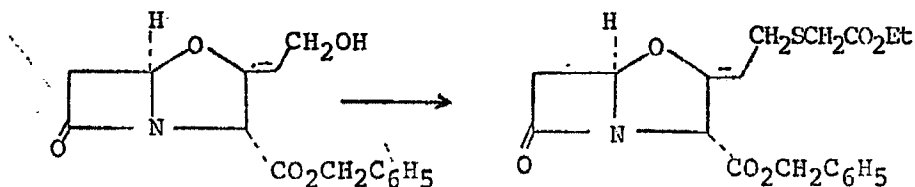
RMN(CDCl₃): 2,62 (2H, t, J = 6 Hz, S-CH₂-CH₂), 3,00 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,17 (2H, d, J = 8 Hz, =CH-CH₂S), 3,44 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,64 (2H, t, J = 6 Hz, CH₂-CH₂OH), 4,62 (2H, d, J = 6 Hz, CO₂CH₂), 4,68 (1H, t, J = 8 Hz, =CH-CH₂S), 5,02 (1H, s ancho, 3-CH), 5,30 (2H, m, =CH₂), 5,63 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 5,7-6,1 (1H, m, CH₂-CH=CH₃).

EJEMPLO 14

20

3-{2-(β-Etoxicarbonil)metiltio}etiliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de bencilo

25



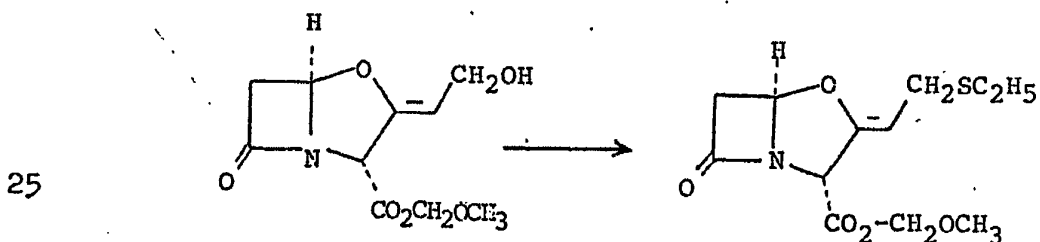
1 Se disuelven 1,9 g de clavulanato de bencilo y
 1,5 g de 2-mercaptoacetato de etilo en cloruro de metileno
 y se agita a -20°C . Se añaden 0,2 ml de dietileterato de
 5 trifluoruro de boro y la solución se agita entre -20 y
 -10°C durante 2,0 horas. La reacción se apaga con una so-
 lución al 3 % de bicarbonato sódico. El extracto orgánico
 se lava con solución de bicarbonato y solución de cloruro
 sódico y después se seca sobre sulfato magnésico. Se aíslan
 95 mg del producto en forma de aceite incoloro después de
 10 cromatografiar sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de
 etilo/ciclohexano).

IR(CHCl_3) : 1800, 1735-1750, 1695 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,12
 (2H, s, $\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3,10 (1H, d, $J = 17$ Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,36
 15 (2H, d, $J = 8$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 3,55 (1H, s, $J = 17$ Hz, $J' = 2$
 Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,23 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,83 (1H, t,
 $J = 8$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 5,18 (1H, s, 3- CH), 5,28 (2H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$),
 5,76 (1H, d, $J = 2$ Hz, 5- CH), 7,42 (5H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

EJEMPLO 15

20 3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]hep-
tano-2-carboxilato de metoximetilo



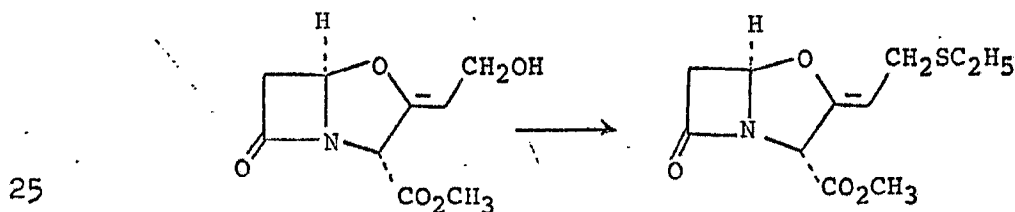
1 Se disuelven 1,0 g de clavulanato de metoximetilo
 en 25 ml de cloruro de metileno y se enfría a -30°C. Se añaden
 0,5 ml de etilmercaptano seguidos de 0,2 ml de éterato
 de trifluoruro de boro. La solución se agita entre -20 y
 5 -10°C durante 2,0 horas, se lava dos veces con solución di-
 luída de bicarbonato sódico y dos veces con salmuera y el
 extracto se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación
 del disolvente y cromatografía se obtienen 101 mg del com-
 puesto del título en forma de aceite incoloro.

10 RMN(CDCl₃): 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz, S-CH₂-CH₃), 2,60
 (2H, q, $J = 7$ Hz, S-CH₂-CH₃), 3,13 (1H, d, $J = 17$ Hz, 6 β -CH),
 3,41 (2H, d, $J = 8$ Hz, =CH-CH₂S), 3,65 (1H, dd, $J = 17$ Hz,
 15 $J' = 2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,64 (3H, s, -OCH₃), 4,94 (1H, t, $J =$
 8 Hz, =CH-CH₂), 5,27 (1H, s ancho, 3-CH), 5,85 (1H, d, $J = 2,5$
 Hz, 5-CH), 5,48 (2H, q, $J = 4$ Hz, CO₂CH₂OCH₃).

(El clavulanato de metoximetilo puede ser preparado
 por reacción de clavulanato sódico con éter clorometilmetili-
 co en dimetilformamida).

EJEMPLO 16

20 3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0} hep-
tano-2-carboxilato de metilo



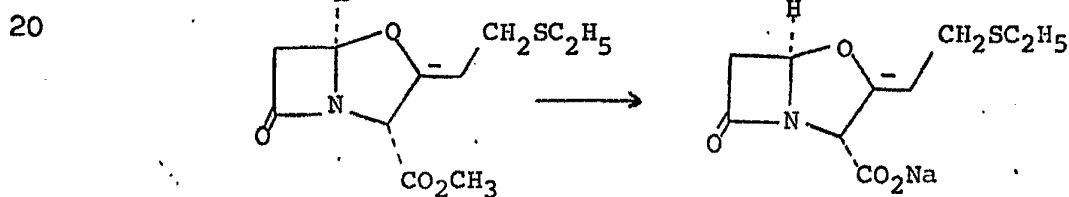
1 Se disuelven 3,0 g de clavulanato de metilo en
cloruro de metileno y se añaden 0,9 ml de etilmercaptano se-
guidos de 1,0 ml de eterato de trifluoruro de boro. La so-
lución se agita a la temperatura ambiente durante 3,0 horas,
5 se apaga con solución de bicarbonato sódico y el extracto
orgánico se lava con salmuera. Por evaporación del disolven-
te y cromatografía se obtienen 78 ml de compuesto del títu-
lo en forma de aceite transparente.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3): 1800, 1750, 1690 \text{ cm}^{-1}$.

10 RMN(CDCl₃): 1,27 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, S-CH₂-CH₃), 2,74
(2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$, S-CH₂-CH₃), 3,07 (1H, d, $J = 17 \text{ Hz}$, 6 β -CH),
3,30 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, =CH-CH₂), 3,70 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' =$
2,5 Hz, 6 α -CH), 3,86 (3H, s, -CO₂CH₃), 4,84 (1H, t, $J = 7$
15 Hz, =CH-CH₂), 5,17 (1H, s, 3-CH), 5,77 (1H, d, $J = 2,5 \text{ Hz}$,
5-CH).

EJEMPLO 17

3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptano- 2-carboxilato sódico



25 Se disuelven 70 mg del éster metílico en 10 ml de
tetrahidrofurano y 30 ml de agua. Por hidrólisis del tioéter

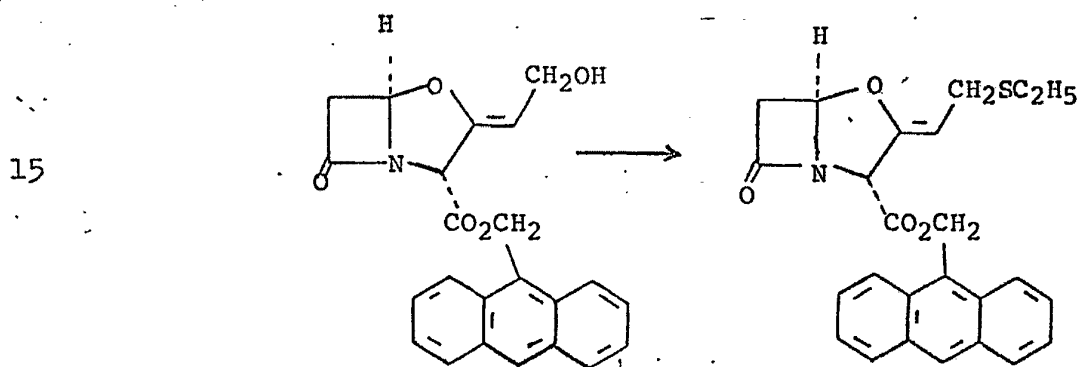
1. empleando NaOH 1N, a pH constante (9,0) se obtiene la sal
sódica con buen rendimiento (50 mg).

ν_{\max} (KBr): 1785, 1690, 1600 cm^{-1} .

5 RMN (D_2O) : 1,05 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{SCH}_2\text{-CH}_3$), 2,37
(2H, q, $J = 7$ Hz, SCH_2CH_3), 2,90 (1H, d, $J = 17$ Hz, $6\beta\text{-CH}$),
3,14 (2H, d, $J = 7$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 3,40 (1H, dd, $J = 17$ Hz,
 $J' = 2,5$ Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,65 (1H, t, $J = 7$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 4,79
(1H, s, 3-CH), 5,58 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, 5-CH).

EJEMPLO 18

10 3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}hep-
tano-2-carboxilato de antrilmetilo



25 Se disuelven 1,3 g de clavulanato de antrilmetilo
en cloruro de metileno y la solución a -70°C se trata con
0,2 ml de etilmercaptano y 20 gotas de eterato de trifluo-
ruro de boro. La mezcla de reacción se deja calentar has-
ta -30°C con agitación y después se apaga con solución de

1 bicarbonato sódico. El extracto orgánico se lava dos veces con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por cromatografía se aísla el producto en forma de aceite amarillo (270 mg).

5 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1800, 1750, 1695 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 1,13 (3H, t, \underline{J} 7 Hz, S- CH_2CH_3), 2,28 (2H, q, \underline{J} = 7 Hz, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,95 (1H, d, \underline{J} = 17 Hz, 6 β - CH), 3,10 (2H, d, \underline{J} = 7 Hz, = CH-CH_2), 3,40 (1H, dd, \underline{J} = 17 Hz, \underline{J}' = 2,5 Hz, 6 α - CH), 4,54 (1H, t, \underline{J} = 7 Hz, = CH-CH_2), 5,05 (1H, s, 3- CH), 5,55 (1H, d, \underline{J} = 2,5 Hz, 5- CH), 6,16 (2H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$), 7,2-8,5 (9H, m, arilo).

El material de partida para el Ejemplo anterior puede prepararse así:

Se agitan 0,5 g de clavulanato sódico y 1,0 g de 9-clorometilantraceno en dimetilformamida, durante toda la noche a la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Por cromatografía se aíslan 0,5 g del producto como sólido cristalino amarillo, p.f. 120°C.

20 ν_{\max} : 1800, 1740, 1698 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 1,36 (1H, s ancho, $-\text{OH}$), 2,90 (1H, d, \underline{J} 17 Hz, 6 β - CH); 3,35 (1H, dd, \underline{J} 17 Hz, \underline{J}' = 2,5 Hz, 6 α - CH), 3,98 (2H, d, \underline{J} = 7 Hz, = CH-CH_2), 4,62 (1H, t, \underline{J} = Hz, = CH-CH_2), 4,80 (1H, s, 3- CH), 5,52 (1H, d, \underline{J} = 2,5 Hz, 5- CH), 6,14 (2H,

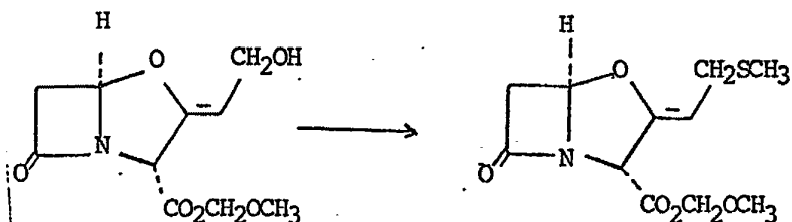
25

1 s, CO_2CH_2 , 7,16-8,42 (9H, m, arilo).

EJEMPLO 19

3-(2-Tiometil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de metoximetilo

5



10

Se disuelven 2,3 g de clavulanato de metoximetilo en 50 ml de cloruro de metileno. La solución agitada se enfría a -30°C y se añaden 0,5 ml de éterato de trifluoruro de boro. Se hace burbujear lentamente metilmercaptano a través de la solución durante una hora, manteniéndose la temperatura entre -20 y -10°C . La solución se agita después a -10°C durante media hora más. Después se hace borbotear nitrógeno gaseoso a través de la solución y la reacción se apaga posteriormente con una solución al 3 % de bicarbonato sódico. El extracto orgánico se lava con bicarbonato y dos veces con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. La solución se filtra y evapora. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo, 60-80) se obtiene el compuesto del título en forma de aceite transparente. Rendimiento: 185 mg.

25

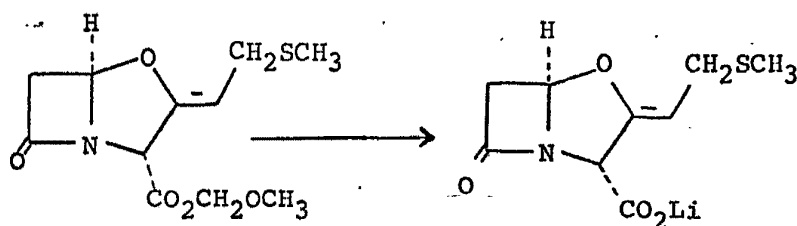
ν_{max} (CHCl_3): 1795-1810, 1755 y 1695 cm^{-1} .

1 RMN(CDCl₃): 1,96 (3H, s, S-CH₃), 2,98 (1H, d, \underline{J} =
 17 Hz, 6 β -CH), 3,17 (2H, d, \underline{J} = 7 Hz, =CH-CH₂S), 3,50 (1H,
 dd, \underline{J} = 17 Hz, \underline{J}' = 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,45 (3H, s, -OCH₃),
 4,77 (1H, t, \underline{J} = 7 Hz, =CH-CH₂), 5,10 (1H, s ancho, 3-CH),
 5,32 (2H, m, CO₂CH₂), 5,72 (1H, d, \underline{J} = 2,5 Hz, 5-CH).

EJEMPLO 20

3-(2-Tiometil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]hep-
tano-2-carboxilato de litio

10



15

Se disuelven 130 mg del éster metoximetílico en
 10 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de agua y la solución
 se somete a hidrólisis con hidróxido de litio 1N, a un pH
 constante de 9 durante 30 minutos. El volumen de la solu-
 ción se reduce a 5 ml por evaporación a presión reducida
 y el residuo se tritura bien con 15 ml de acetona. El pro-
 ducto sólido blanco se separa por filtración y se lava con
 éter. Rendimiento: 98 mg.

20

ν_{\max} (KBr): 1760, 1690, 1610 cm⁻¹.

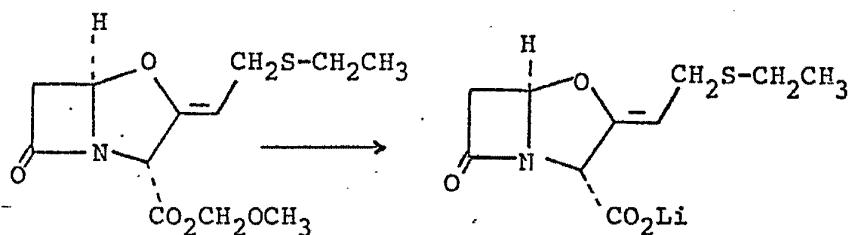
25

RMN(D₂O): 1,87 (3H, s, S-CH₃), 2,86 (1H, d, \underline{J} = 17
 Hz, 6 β -CH), 3,03 (2H, d, \underline{J} = 7 Hz, =CH-CH₂), 3,38 (1H, dd,
 \underline{J} = 17 Hz, \underline{J}' = 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,61 (1H, t, \underline{J} = 7 Hz,

1 =CH-CH₂), 4,77 (1H, s, 3-CH), 5,61 (1H, d, J = 2,5 Hz,
5-CH).

EJEMPLO 21

3-(2-Tioetil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]hep-
5 tano-2-carboxilato de litio



10

Se disuelven 70 mg del éster metoximetílico en 10 ml
de tetrahidrofurano y 30 ml de agua y la solución se somete
a hidrólisis con hidróxido de litio 1N, a un pH constante de
9, durante 35 minutos. Se evapora la solución a presión redu-
cida y el residuo se tritura bien con 20 ml de acetona. El
15 producto sólido se separa por filtración y se lava dos veces
con 10 ml de éter cada vez. Rendimiento 30 mg.

ν_{\max} (KBr): 1760, 1690, 1610 cm⁻¹

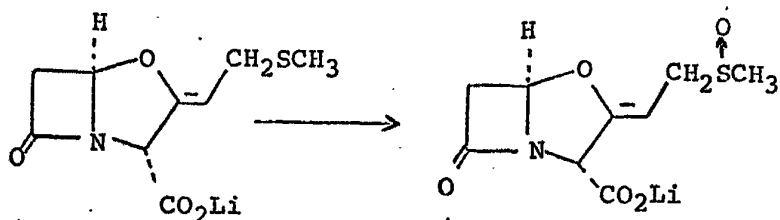
RMN(D₂O): 1,20 (3H, t, J = 7 Hz, SCH₂-CH₃), 2,50 (2H,
20 q, J = 7 Hz, SCH₂CH₃), 3,05 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,27
(2H, d, J = 7 Hz, =CH-CH₂), 3,55 (1H, dd, J = 17 Hz, J' = 2,5
Hz, 6α-CH), 4,68 (1H, t, J = 7 Hz, =CH-CH₂), 4,92 (1H, s,
3-CH), 5,70 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH).

25

1

EJEMPLO 223-(2-Metilsulfinil)etiliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de litio

5



10

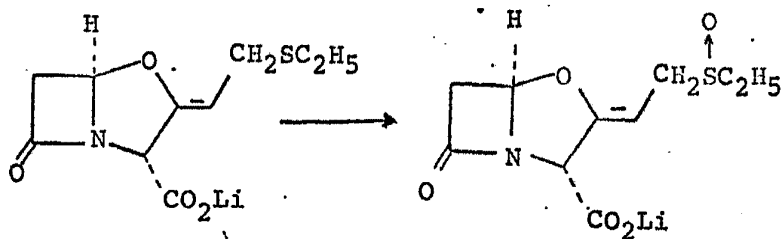
Se disuelven 60 mg del tioéter en 10 ml de agua destilada y se trata con 44 mg de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se agita a la temperatura del hielo durante 3 horas. Se separa por filtración el ácido m-clorobenzoico. Se evapora la solución a presión reducida y el residuo se tritura con 10 ml de acetona. El producto sólido blanco se recoge y lava con éter seco. Rendimiento: 28 mg.

15

ν_{\max} (KBr): 1785, 1690 y 1620 (ancho) cm^{-1} .

EJEMPLO 233-(2-Etilsulfiniletaliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-2-carboxilato de litio

20



25

Se disuelven 25 mg del tioéter en 4 ml de agua des-

1 tilada y se tratan con 20 mg de ácido m-cloroperbenzoico.
La mezcla se agita a la temperatura del hielo durante 4 ho-
ras. El ácido m-clorobenzoico se separa por filtración. La
solución se liofiliza para dar la sal del sulfóxido en for-
5 ma de sólido blanco (20 mg).

ν_{\max} (KBr): 1770, 1685 y 1630 (ancho) cm^{-1} .

EJEMPLO 24

10 A. Se disuelven 50 mg de 3-(2-tiobenciletiliden)-7-
oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato sódico
en 10 ml de solución salina fisiológica estéril para dar
una solución adecuada para inyección.

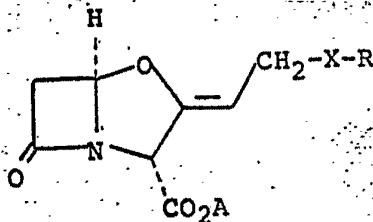
15 B. Se disuelven 50 mg de 3-(2-tioetiletiliden)-7-oxo-
4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato sódico en
10 ml de solución salina fisiológica estéril y se mezcla
con una solución de 250 mg de amoxicilina sódica en 5 ml
de agua para inyección para dar una solución adecuada para
la inyección inmediata.

20 En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de β -lactamá de fórmula (II):

(II)



1 donde X es S, SO o SO₂, R es un grupo orgánico de hasta 20
átomos de carbono y A es un grupo tal que CO₂A representa
un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo, cu
yo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster del
5 ácido clavulánico con un compuesto de fórmula (VIII):



donde R es el definido en relación con la fórmula (II) en
presencia de un catalizador ácido, en un disolvente inerte,
a una temperatura comprendida entre -80 y +30°C, y des-
10 pués, opcionalmente, realizar una o más de las siguientes
etapas:

- (a) desesterificar el éster así producido para formar el
ácido libre o salificado de fórmula (II);
- (b) reesterificar el ácido libre o salificado así producido
15 para dar otro éster de fórmula (II);
- (c) oxidar el sulfuro obtenido con un perácido, en un di-
solvente inerte, para obtener el correspondiente sulfóxi-
do o sulfona de fórmula (II).

2.- Un procedimiento para la preparación de un com-
20 puesto de fórmula (II) según la Reivindicación 1, donde X es
S y CO₂A es un grupo éster, cuyo procedimiento consiste en
hacer reaccionar el correspondiente éster de ácido clavulá-
nico con un compuesto de fórmula HSR, donde R es el defi-
nido en la Reivindicación 1, en presencia de un cataliza-
25 dor ácido.

1 3.- Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de fórmula (II) según la Reivindicación 1, don
de X es S y CO₂A es un grupo ácido carboxílico salifica-
do, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un és
5 ter del ácido clavulánico con el tiol de fórmula (VIII)
y después, desesterificar por hidrólisis el correspon-
diente compuesto de fórmula (II) así obtenido, donde
CO₂A es un grupo éster.

10 4.- Un procedimiento según cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 3, donde R es un grupo CH₂R³ y R³
es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 5 áto-
mos de carbono, un grupo naftilo o un grupo fenilo opcional-
mente sustituido con halógeno, hidróxilo, amino o un grupo
de fórmula R⁴, OR⁴ o NR⁴R⁵, donde R⁴ es un grupo alquilo o
15 acilo de hasta 3 átomos de carbono y R⁵ es un átomo de hidróge-
no o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R es bencilo o fenilo.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde R es etilo.

7.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE β -LACTAMA.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

1 presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 de Enero de 1977.

BERNARDO UNGRIA
P.P.

5



10

15

20

25

