

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	463.484	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	24-10-77	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
44145/76	25-10-76	Gran Bretaña
22679/77	30-5-77	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / AG1K	

53 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ACILAMINO-CLAVULANICO".

71 SOLICITANTE (S)

GLAXO LABORATORIES LIMITED (25-X-123-188)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Greenford, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

PETER CLIVE CHERRY, CHRISTOPHER EARLE NEWALLY y ALAN PAUL TONGE

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

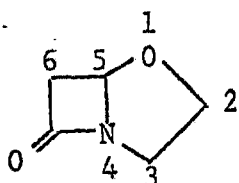
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P. 67.226)

lfg

1 Esta invención se refiere a nuevos antibióticos y a un procedimiento para su producción.

En la OLS Alemana nº 2.604.697, se ha descrito el aislamiento, a partir de la fermentación de Streptomyces
5 clavuligerus, de ácido clavulánico y sus sales en forma pura.

Los compuestos de esta Memoria descriptiva se denominan con la referencia "clavam"; que es el nombre dado al heterociclo de origen de fórmula A



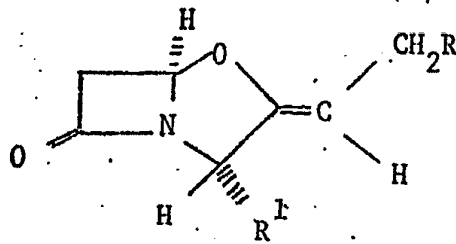
15 por analogía con la expresión "cefam" usada en la denominación de compuestos de cefalosporinas en J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400. Así pues, el ácido clavulánico se llama ácido (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietiliden)clavam-3-carboxílico.

La solicitud de patente española nº 459.479 presentada el 3 de Junio de 1977 se refiere a compuestos análogos del ácido clavulánico y sus sales y ésteres que llevan un grupo azido $-N_3$ o un grupo amino $-NH_2$ en lugar de su grupo hidroxilo. Estos se usan como antibióticos o como inhibidores de β -lactamasa.

25 La presente invención se refiere a los derivados de N-acilo de las anteriores aminas, que también se usan como antibióticos o inhibidores de β -lactamasa.

Por consiguiente, en la invención se proporcionan compuestos de fórmula

30



(donde R es un grupo monoacilamino o un grupo diacilamino cíclico, cuyos grupos acilo están unidos formando un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno, y R¹ es un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado) y formas de sales de los mismos.

El grupo acilamino R puede derivarse de un ácido carboxílico o tiocarboxílico o un ácido sulfónico; así pues, R puede estar representado en general por el grupo NR²R³, donde R² es un grupo -CYR⁴, -CY.ZR⁶ o CYNR⁴R⁵, donde Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son oxígeno o azufre; ó -SO₂NR⁴R⁵ ó -SO₂R⁶, donde R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o grupos alifáticos, aralifáticos, cicloalifáticos, arilo o heterocíclico unido a carbono, ó R⁵, juntamente con R⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un anillo heterocíclico, y R⁶ es un grupo como se ha definido para R⁴, excepto hidrógeno; y R³ es hidrógeno o un grupo como se define para R², ó R² y R³, juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico en el que el nitrógeno está unido a dos grupos acilo, por ej. dos grupos carbonilo. R puede estar representado también por los grupos -NH.CO.CONR⁴R⁵ ó -NHCO.COR⁴, donde R⁴ y R⁵ son como se han definido antes.

En general, se prefiere que el grupo R sea un grupo monoacilamino, es decir, en el grupo -NR²R³, R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

1 Los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser individualmente
un grupo alcoholilo o alquenilo que contiene no más de 8 áto-
mos de carbono, y cada uno de ellos puede ser, por ejemplo,
un grupo alcoholilo o alquenilo, recto o ramificado, no sus-
5 tituído o sustituído, que tiene preferiblemente de 1 a 4
átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, pro-
pilo o isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo o alilo,
estando los sustituyentes opcionales seleccionados, por ejem-
plo de uno o más de: alcoxi, por ej. metoxi; ariloxi, por
10 ej. fenoxi; halógeno, por ej. flúor, cloro o bromo; ciano;
aciloxi, por ej. alcanoiloxi, tal como acetoxi; acilo, por
ej. acetilo; carboxilo; carboxilo sustituído, por ejemplo
alcoxicarbonilo, por ej. etoxicarbonilo; azido; amino; ami-
no sustituído; hidroxilo o hidroxilo protegido; tiol o tiol
15 sustituído; cicloalquenilo, por ej. ciclohexadienilo. La ex-
presión "sustituído", tal como se usa aquí en relación con
los grupos carboxilo, amino y tiol incluye los grupos pro-
tegidos, es decir grupos que pueden escindirse fácilmente.
Son sustituyentes adecuados sobre los grupos amino y tiol
20 los grupos alcoholilo, aralcoholilo y acilo.

 Los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser, independiente-
mente, un grupo aralcoholilo que tiene hasta 10 átomos de car-
bono, especialmente un grupo arilmetilo, por ej. un grupo
bencilo o bencilo sustituído. Son sustituyentes adecuados
25 sobre el anillo de fenilo de un grupo bencilo el hidroxilo,
por ej. p-hidroxilo, o sulfonamido, por ej. m-sulfonamido.
Sustituyentes adecuados sobre el grupo metileno de un grupo
bencilo incluyen azido, amino, carboxilo o hidroxilo, y sus
formas protegidas. Otros grupos aralcoholilo incluyen los gru-
30 pos fur-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo o pirid-4-ilmetilo, cu-

1 -yos grupos heterocíclicos pueden estar también sustituidos,
por ej. por un grupo alcoholo inferior, preferiblemente me-
tilo.

5 Los grupos R^4 , R^5 y R^6 pueden ser, independiente-
mente, un grupo arilo que tiene hasta 10 átomos de carbono,
por ej. un grupo fenilo o fenilo sustituido, siendo susti-
tuyentes adecuados el halógeno, por ej. cloro; ciano; alco-
xi, por ej. metoxi, o alcoholo, por ej. metilo.

10 Los grupos R^4 , R^5 y R^6 pueden ser, independiente-
mente, un grupo cicloalcoholo que contiene no más de 10 áto-
mos de carbono, por ej. adamantilo, ciclopentilo o ciclohe-
xilo.

15 Los grupos R^4 , R^5 y R^6 pueden ser, independiente-
mente, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros unido a un
carbono, que puede ser saturado o insaturado, y puede conte-
ner uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxí-
geno y azufre, tal como furilo, tienilo o piridilo.

20 Cuando NR^2R^3 forman un anillo, éste puede tener,
por ejemplo, de 5 a 7 miembros, preferiblemente 5 como en
el grupo maleimido; el anillo puede estar condensado a otro
anillo, por ej. un anillo de fenilo, como en el grupo fta-
limido.

25 Cuando R^4 y R^5 , juntamente con el átomo de nitró-
geno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico,
este contiene, deseablemente, 5-7 miembros del anillo, y
puede contener heteroátomos adicionales, tales como nitró-
geno, oxígeno o azufre, y puede estar sustituido, por ejem-
plo por un grupo alcoholo, tal como metilo.

30 Si R^2 es un grupo $-CYR^4$, Y es un átomo de azufre,
o más preferiblemente un átomo de oxígeno, y R^4 es preferi-

1 - blemente un átomo de hidrógeno; un grupo alcohol de C1 a
C4; un grupo alcohol de C1 a C4 sustituido por 1 a 3 áto-
mos de halógeno (por ej. flúor, cloro o bromo), o un grupo
ciano, azido, hidroxilo, alcoxi de C1 a C4 (por ej. metoxi
5 o etoxi), alcanciloxi de C2 a C4 (por ej. acetoxi), alco-
hilitio de C1 a C4 (que puede estar sustituido por 1 a 3
átomos de halógeno), fenoxi, amino, alcancilamino de C1 a
C4, amino protegido (por ej. benciloxicarbonilamino), un
grupo carboxilo o carboxilo protegido (por ej. un 4-metoxi
10 benciloxicarbonilo); un grupo alqueno de C2 a C4; un gru-
po bencilo; un grupo bencilo sustituido en posición α por
un grupo azido, carboxilo, carboxilo protegido (por ej.
benciloxicarbonilo), hidroxilo, hidroxilo protegido (por
ej. formiloxi), amino o amino protegido (por ej. benciloxi-
15 carbonilamino), y/o estar sustituido en el anillo de feni-
lo por un grupo hidroxilo; un grupo fenilo o piridilo; o
un grupo metilo sustituido por un anillo heterocíclico de
5 a 7 miembros unido a un carbono, en el que los heteroáto-
mos están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, es
20 pecialmente cuando el anillo heterocíclico es aromático.

Si R^2 es un grupo $-CY.ZR^6$, Y y Z son preferible-
mente átomos de oxígeno, y R^6 es preferiblemente un grupo
alcohol de C1 a C4 o un grupo bencilo.

Si R^2 es un grupo $-CYNR^4R^5$, Y es oxígeno o azu-
25 fre, y o bien R^4 o R^5 es preferiblemente un átomo de hidró-
geno, siendo el otro preferiblemente un átomo de hidrógeno
o un grupo alcohol de C1 a C4, un grupo fenilo, o un ani-
llo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado,
unido a un carbono, en el que los heteroátomos están selec-
30 cionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

1 Si R^2 es un grupo $-SO_2R^6$, R^6 es preferiblemente un grupo alcoholo de C1 a C4, o un grupo fenilo, o un grupo fenilo sustituido por un grupo metilo.

5 Si R^2 es un grupo $-SO_2NR^4R^5$, R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son preferiblemente átomos de hidrógeno o grupos alcoholo de C1 a C4.

Así pues, los grupos R representativos incluyen los grupos formamido, acetamido, bromoacetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, trifluoroacetamido, tricloroacetamido, cianoacetamido, azidoacetamido, acetoxiacetamido, hidroxiacetamido, metoxiacetamido, (metiltio)acetamido, (trifluorometiltio)acetamido, fenoxiacetamido, aminoacetamido, benciloxicarbonilaminoacetamido, (N-formilano)acetamido, (N-acetilamino)acetamido, propionilamino, 3-(4-metoxibenciloxicarbonil)-propionilamino, 3-carboxipropionilamino, acriloilamino, butirilamino, isobutirilamino, 3-etoxipropionilamino, fenilacetamido, 2-azido-2-fenilacetamido, 2-amino-2-fenilacetamido, 2-hidroxi-2-fenilacetamido, 2-formiloxi-2-fenilacetamido, 2-(benciloxicarbonil)-2-fenilacetamido, 2-carboxi-2-fenilacetamido, (2-benciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido, (4-hidroxifenil)-acetamido, tien-2-ilacetamido, tien-3-ilacetamido, fur-2-ilacetamido, pirid-4-ilacetamido, benzamido, pirid-2-ilcarbonilamino, pirid-3-ilcarbonilamino, pirid-4-ilcarbonilamino, succinimido, maleimido, ftalimido, oxamido, fenilglioxamido, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, tiobenzamido, ureido, metilureido, etilureido, fenilureido, tien-2-ilureido, pirid-3-ilureido, tioureido, metiltioureido, feniltioureido, (tetrahidropiran-2-il)ureido, metilsulfonamido, p-toluilsulfonamido, fenilsulfonamido, dimetilsulfamoilamino y metilsulfamoilamino.

1 Se advertirá que cuando el grupo R contiene un
centro de quiral, como en un grupo acetamido 2,2-disustitui-
do, tales grupos pueden estar en forma "R" ó "S", o el com-
puesto de fórmula I puede comprender una mezcla, por ej.
5 una mezcla racémica, de compuestos que tienen grupos en las
formas "R" y "S".

Los ésteres según la invención pueden representar
se en general como compuestos de fórmula I en los que R¹ es
un grupo COOR⁷, donde R⁷ representa un grupo orgánico que
10 convenientemente se deriva de un alcohol (alifático o ara-
lifático), un fenol o un estannanol. Tal alcohol, fenol o
estannanol usados para esterificar el grupo carboxilo con-
tiene preferiblemente no más de 24 átomos de carbono.

Así pues, el grupo R⁷ puede representar un grupo
15 alcoholilo o alqueniilo, recto o ramificado, sustituido o no
sustituido, que tiene preferiblemente de 1 a 8 átomos de
carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo o iso-
propilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo o alilo, siendo
sustituyentes deseables, por ejemplo, un grupo alcoxi, por
20 ej. metoxi; halógeno, es decir flúor, cloro, bromo o yodo;
ciano; aciloxi, por ej. alcanoiloxi, tal como acetoxi o pi-
valoiloxi; acilo, por ej. p-bromobenzoílo; y alcoxicarboni-
lo, por ej. etoxicarbonilo;

un grupo aralcoholilo que tiene hasta 20 átomos de
25 carbono, especialmente un grupo arilmetilo, por ej. un gru-
po bencilo o bencilo sustituido, siendo sustituyentes ade-
cuados o bien grupos halógeno, por ej. cloro; nitro, por ej.
o-nitro o p-nitro; ciano; alcoxi, por ej. p-metoxi; alcoholi-
lo, por ej. p-metilo; un grupo difenilmetilo o trifenilmeti-
30 lo, o un grupo fur-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo o pirid-4-il

1 metilo, cuyos grupos heterocíclicos también pueden estar
sustituídos, por ej. por un grupo alcoholo de C1 a C4, pre-
feriblemente metilo;

5 un grupo arilo que tiene hasta 12 átomos de car-
bono, por ej. un grupo fenilo o fenilo sustituido, siendo
sustituyentes adecuados, o bien un grupo halógeno, por ej.
cloro; o nitro, por ej. o-nitro ó p-nitro; ciano; alcoxi;
por ej. p-metoxi, o alcoholo, por ej. p-metilo;

10 un grupo cicloalcoholo que contiene no más de 12
átomos de carbono, por ej. adamantilo;

un grupo heterocíclico que contiene no más de 12
átomos de carbono, siendo el heteroátomo, por ejemplo, oxí-
geno, como en un grupo tetrahidropiranilo o ftalidilo;

15 o un grupo estannilo que tiene hasta 24 átomos de
carbono, por ejemplo un grupo estannilo que lleva tres sus-
tituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, selecciona-
dos de grupos alcoholo, alquenilo, arilo, aralcoholo, ci-
cloalcoholo, alcoxi o aralcoxi. Tales grupos incluirán gru-
pos metilo, etilo, propilo, n-butilo, fenilo y bencilo.

20 Si R^1 representa un grupo carboxilo, los compues-
tos de fórmula (I) pueden formar sales con bases. Las sales
con bases pueden ser sales con bases inorgánicas, tales co-
mo sales de metales alcalinos, por ej. sales de sodio, po-
tasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, por ej. sa-
25 les de calcio y magnesio, y sales de amonio; o sales con ba-
ses orgánicas, por ejemplo sales de aminas.

30 Si el grupo R contiene un grupo básico, por ej.
un grupo amino, el compuesto de fórmula (I) puede formar sa-
les de adición de ácidos, por ej. con ácidos inorgánicos u
orgánicos, por ej. clorhidratos, sulfatos, p-toluensulfona-

1 -tos o trifluoroacetatos. Si R^1 es un grupo carboxilo y R contiene un grupo básico, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de zwitteriones, o iones anfóteros.

5 Los compuestos de la invención muestran generalmente actividad inhibidora de la β -lactamasa, y tiene uso en la protección de antibióticos de β -lactama susceptibles a la hidrólisis por β -lactamasa.

10 Los ácidos libres de la invención y sus sales y ésteres metabólicamente lábiles muestran en general actividad antibiótica. Si el éster de carboxilato es metabólicamente lábil, el ácido de origen se generará in vivo. Los ejemplos de tales ésteres incluyen los ésteres de aciloximetilo, por ej. los ésteres de alcanoiloximetilo tales como los ésteres de acetoximetilo y pivaloiloximetilo, y los ésteres de α -alcoxicarboniloxialcoholo tales como ésteres de 1-etoxicarboniloxietilo.

15 Si el grupo de éster carboxílico se escinde fácilmente, por ej. por hidrólisis o reducción, sin degradación importante del resto de la molécula, los ésteres son especialmente útiles como derivados de los ácidos originarios con el carboxilo protegido. Ciertos ésteres pueden usarse, bien en la purificación o en la caracterización de los ácidos según la invención, o como compuestos intermedios, con carboxilo protegido, para uso en la preparación de otros
20 derivados.

25 Esteres que son particularmente útiles como compuestos intermedios con protección de carboxilo y que son fundamentales para uso a este respecto, incluyen los ésteres de arilmetilo detallados anteriormente, especialmente los
30 ésteres de bencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y tritilo,

1 -así como los ésteres de estannilo, por ej. de tri-n-butiles
tannilo.

Los compuestos de la invención para los que se ha
demostrado actividad antibiótica han sido activos contra
5 una variedad de microorganismos gram-positivos y gram-nega-
tivos, por ejemplo contra cepas de Staphylococcus aureus;
Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei,
Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabi-
lis, Proteus vulgaris, Proteus morgani y Haemophilus in-
10 fluenzae.

En general, los compuestos son estables frente a
la acción de β -lactamasas producidas por organismos gram-
-positivos, por ejemplo las producidas por Staphylococcus
aureus, y de las β -lactamasas producidas por organismos
15 gram-negativos.

Como se ha indicado antes, los compuestos tienen
generalmente capacidad para inhibir enzimas de β -lactama-
sa; estas incluyen enzimas producidas por organismos gram-
-positivos, por ejemplo las producidas por cepas de Staphy-
20 lococcus aureus, y también enzimas de bacterias gram-negati-
vas, producidas, por ejemplo, por cepas de Proteus mirabi-
lis, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Salmonella
typhimurium, Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis,
Proteus vulgaris, Proteus rettgeri y Neisseria gonorrhoeae.

25 Ciertos compuestos de la invención, incluyendo
compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa un grupo
carboxilo, opcionalmente en forma de sal, y R es un grupo
acetamido, formamido, benzamido, fenilureido, toluensulfona-
mido, etoxicarbonilamino, etilureido o metoxicarbonilamino,
30 son absorbidos también cuando se administran oralmente, como

1 muestran los estudios en ratones.

Los nuevos ácidos antibióticos y sus sales fisiológicamente aceptables y ésteres metabólicamente lábiles son de interés para uso en conjunción, tanto con antibióticos de β -lactama inyectables como absorbidos por vía oral, que tienen susceptibilidad frente a β -lactamasas tanto de organismos gram-positivos como gram-negativos.

En general, se prefiere usar los compuestos activos de la invención en conjunción con un antibiótico de β -lactama de amplio espectro, que puede ser de un tipo administrado convencionalmente por vía oral o parenteral. Se prefiere especialmente el uso de los ácidos antibióticos y sus sales.

Ejemplos de antibióticos de β -lactama de amplio espectro absorbidos oralmente incluyen la cefalexina, cefaloglicina, ampicilina y amoxicilina, y sus ésteres absorbidos oralmente, por ej. los ésteres de aciloximetilo y ftalidilo, y los ésteres absorbidos oralmente de carbenicilina, ticarcilina y mecilinam, por ej. los ésteres de indanilo, fenilo y pivaloioximetilo. Antibióticos de β -lactama de amplio espectro que no se absorben por vía oral incluyen la carbenicilina, ticarcilina, mecilinam, cefalotin, cefaloridina, cefazolin, cefacetilo y cefapirin. Son ejemplos de antibióticos de β -lactama de espectro estrecho la penicilina G y la penicilina V.

Los antibióticos anteriores pueden estar también en forma de sus ésteres metabólicamente lábiles, y sales y/o solvatos de las mismas farmacéuticamente aceptables.

Combinaciones de los compuestos activos de la invención con, por ejemplo, ampicilina y/o amoxicilina, mues-

1 -tran generalmente una actividad sinérgica frente a los or-
ganismos productores de β -lactamasa, que incluyen cepas
de, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Escherichia coli,
5 Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis, Neisseria gono-
rrehae, Bacteroides fragilis, Proteus rettgeri y Proteus
vulgaris.

Son compuestos de fórmula (I) particularmente pre-
feridos aquellos en que R representa un grupo formamido,
acetamido o fenilureido, y R¹ es un grupo carboxilo o una
10 sal del mismo.

Los compuestos activos de esta invención pueden
usarse, bien sólo o en combinación con otro antibiótico
de β -lactama, para tratar una variedad de enfermedades de
seres humanos y animales causadas por bacterias patógenas,
15 tales como las infecciones del tracto respiratorio o urina-
rio.

Según otra característica de la invención, se pro-
porcionan composiciones farmacéuticas (incluyendo composi-
ciones veterinarias) que contienen al menos uno de los áci-
dos, sales fisiológicamente aceptables, o ésteres metabóli-
camente lábiles, de la invención. Dada la acción protectora
descrita anteriormente, las composiciones pueden contener
ventajosamente otros antibióticos de β -lactama, prefirién-
dose especialmente los antibióticos de β -lactama absorbi-
dos oralmente cuando el compuesto de la invención también
25 se absorbe oralmente. Las composiciones contendrán también
normalmente un excipiente o vehículo farmacéutico (incluyen-
do los veterinarios).

Las composiciones de la invención incluyen las
30 que están en forma adaptada para uso oral o parenteral.

1 Las composiciones pueden tomar, por ejemplo, la
forma de polvos, comprimidos, cápsulas, sellos, disolucio-
nes y jarabes adecuados para administración oral, y pueden
incluir, por ejemplo, almidón, lactosa, talco, estearato de
5 magnesio, gelatina, agua destilada, y agentes de suspensión,
dispersantes, emulsionantes, saporíferos o colorantes.

Los compuestos activos pueden formularse también
en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas
de retención.

10 Los compuestos activos de la invención pueden for-
mularse para administración parenteral, por ej. para inyec-
ción. Así pues, los compuestos pueden formularse en ampollas
para su reconstitución antes de su uso, opcionalmente junto
a otro compuesto antibiótico.

15 En general, la proporción en peso del compuesto
de la invención a antibiótico de β -lactama a proteger es-
tará en el intervalo de 10:1 a 1:10, más preferiblemente
5:1 a 1:5, y especialmente 2:1 a 1:2.

20 Los compuestos activos de la invención se adminis-
trarán en general a adultos en una dosis diaria total de 50
mg a 20 g, preferiblemente de 100 mg a 10 g, que puede ser
en dosis divididas administradas 1 a 4 veces por día. Si la
composición contiene otro antibiótico de β -lactama, la
cantidad total de antibiótico de β -lactama será, deseable-
25 mente, de 100 mg a 20 g, que puede darse en dosis divididas
de 1 a 4 veces por día. En general, la dosis diaria total
de antibiótico de β -lactama, cuando el compuesto activo
de la invención se usa, bien sólo o en combinación con otro
antibiótico de β -lactama, será ventajosamente de 250 mg a
30 5 g. Las unidades de dosificación contendrán en general de

1 -12,5 mg a 5 g, y preferiblemente de 50 mg a 1 g, de compues
to activo según la invención cuando se use sólo, y de 25 mg
a 5 g, y preferiblemente de 100 mg a 1 g, de total de anti-
biótico de β -lactama, cuando hay presente otro antibióti-
5 co.

Según otra característica de la invención, se pro-
porciona un procedimiento de preparación de un compuesto
de fórmula I como se ha definido anteriormente, que compren-
de hacer reaccionar el aminoácido de origen ($R = NH_2$, $R^1 =$
10 $= COOH$), o una sal o un éster del mismo, con un agente de
acilación.

En general, el agente de acilación puede ser de
fórmula R^2X , donde R^2 tiene el significado anterior y X es
un sustituyente desplazable. El sustituyente X puede ser,
15 por ejemplo, un átomo de halógeno, por ej. cloro o bromo,
un grupo O-acilo, un grupo O-hidrocarbilo o un grupo hidro-
xilo. Así, por ejemplo, R^2X puede ser un halogenuro de aci-
lo carboxílico o tiocarboxílico, halogenuro de carbamoilo,
halogenuro de tiocarbamoilo, halogenuro de sulfamoilo, halo-
20 genuro de sulfonilo o éster de haloformilo ($X = \text{halógeno}$);
un anhídrido de acilo carboxílico o tiocarboxílico, que pue-
de ser simétrico o mixto ($X = O.\text{acilo}$); un ácido carboxíli-
co, tiocarboxílico o sulfónico en presencia de un agente de
copulación, tal como dicitclohexilcarbodiimida ($X = OH$); o un
25 éster activo de un ácido carboxílico, tiocarboxílico o sul-
fónico. Sin embargo, el agente de acilación puede ser
también un ceteno o sulfeno, o un isocianato o isotiociana-
to, o una imida activada.

Para evitar reacciones secundarias que la compli-
30 quen, la reacción de acilación puede efectuarse usando un

1 éster del aminoácido de origen. El uso de un éster se pre-
fiere particularmente en reacciones que implican el uso de
un ácido carboxílico, tiocarboxílico o sulfónico en presen-
5 cia de un agente de copulación tal como dicitclohexilcarbo-
diimida. El éster será preferiblemente un éster de arilmeti-
lo, por ej. un éster de bencilo.

En muchos casos, la acilación del aminoácido de
origen o sus ésteres, puede ayudarse por medio de la presen-
cia de un óxido de bis-trialcohol-estaño, tal como óxido de
10 bis-tri-n-butyl-estaño.

Las imidas activadas serán generalmente imidas
N-acil-cíclicas, y se ha encontrado que éstas son agentes
de acilación útiles. Tales compuestos tienen generalmente
la fórmula $R^2R^3N.CY.R^8$, donde R^2 y R^3 , juntamente con el
15 átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
heterocíclico en el que el nitrógeno está unido a dos gru-
pos carbonilo, Y representa oxígeno o azufre, y R^8 represen-
ta R^4 ó ZR^6 , donde R^4 , R^6 y Z son como se han definido an-
teriormente. No obstante, se ha encontrado que la orienta-
20 ción del ataque nucleófilo depende de la susceptibilidad
relativa al ataque de los grupos (o el grupo) de carbonilo
o tiocarbonilo de la imida. Así, como se verá en los Ejem-
plos, la reacción del aminoácido original ($R = NH_2$, $R^1 =$
 $= COOH$) con N-etoxicarbonilsuccinimida produce el compuesto
25 de N-etoxicarbonilamino de la invención, y la reacción del
mismo aminoácido con N-tiobenzoilsuccinimida da el compues-
to de tiobenzamido de la invención. Por otra parte, la reac-
ción del aminoácido con N-etoxicarbonilftalimida dió el
compuesto de fórmula (I) en el que R es el grupo ftalimido.
30 En general, se prefieren las succinimidas para la formación

1 de monoamidas.

En algunos casos, puede ser preferible formar un derivado activado de la amina original antes de la acilación, por ej. un derivado de trialcóhilsililo de C1 a C5, tal como un derivado de trimetilsililo. Los reactivos de halógeno de acilo carboxílico, acilo tiocarboxílico, sulfonilo, carbamoilo o sulfamoilo, son preferiblemente los cloruros. Los reactivos de anhídrido mixto contienen preferiblemente el grupo acilo a introducir unido a un grupo alcanoiloxi terciario o de alcóxicarboniloxi de C1 a C5, por ej. pivalliloxi o etóxicarboniloxi. Los reaccionantes de éster reactivo incluyen los ésteres de arilo, especialmente los ésteres de arilo que llevan sustituyentes aceptores de electrones, por ej. ésteres de nitrofenilo. Pueden usarse también reaccionantes de éster reactivo preparados a partir de N-hidroximidias, por ej. N-hidroxisuccinimida y de otros reaccionantes, por ej. 1-hidroxibenzotriazol ó 2-mercaptopiridina. Convenientemente, el reaccionante de éster reactivo puede formarse in situ.

20 Puede ser conveniente efectuar la reacción en presencia de una base, preferiblemente una base débil, por ej. una base inorgánica tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, o una base orgánica, por ej. una base terciaria tal como trialcóhilamina, particularmente cuando se usa la forma del aminoácido (zwitterión) de la amina de origen, o una sal de adición de ácido de la misma, como material de partida, o cuando el agente de acilación desprende ácido, actuando así la base como agente fijador de ácido.

25 Disolventes adecuados para la reacción incluyen los disolventes apróticos tales como una amida, por ej. di-

1 metilformamida, dimetilacetamida o hexametilfosforamida; un
éster, por ej. acetato de etilo; un éter, por ej. tetrahi-
drofurano o dioxano; una cetona, por ej. acetona; un hidro-
carburo halogenado, por ej. diclorometano o cloroformo; un
5 sulfóxido sustituido, por ej. dimetilsulfóxido; o mezclas
de los disolventes anteriores. La amina de origen ($R = NH_2$,
 $R^1 = COOH$) en forma zwitteriónica es de solubilidad relati-
vamente baja, y, cuando este compuesto se usa como material
de partida en la reacción, se usa preferiblemente un disol-
10 vente aprótico dipolar, tal como dimetilformamida, dimetila-
cetamida o hexametilfosforamida. Las reacciones con haloge-
nuros y anhídridos de acilo pueden efectuarse también en
disoluciones acuosas, por ej. acetona o tetrahidrofurano
acuoso. La reacción se efectúa ventajosamente a temperatu-
15 ra ambiente o inferior, por ejemplo en el intervalo de -20°
a $+35^\circ C$.

Si se forma inicialmente un ácido de fórmula (I)
y se requiere un éster, el ácido o un derivado reactivo del
mismo puede hacerse reaccionar con un alcohol, fenol, o es-
20 tannanol o un derivado reactivo del mismo. La reacción se
efectuará deseablemente en condiciones neutras para evitar
la ruptura del núcleo bicíclico. Por lo tanto, se prefiere
el uso de condiciones neutras o ácidas o básicas suaves, a
temperaturas de entre -70° y $+35^\circ C$.

25 Los ésteres de alcohol, alcohalcohol y aralco-
hilo pueden prepararse por reacción del ácido de fórmula
(I) ($R^1 = COOH$) con el diazoalcano o diazoaralcano apropia-
do, por ej. diazometano o difenildiazometano. La reacción
se efectuará generalmente en un disolvente de éter, éster
30 o hidrocarburo halogenado, por ej. éter dietílico, acetato

1 de etilo o diclorometano. En general, se prefieren las tempe-
raturas reducidas, por ejemplo de -15° a $+15^{\circ}\text{C}$.

Los ésteres derivados de alcoholes pueden producir
se por reacción de un derivado reactivo del alcohol, por
5 ejemplo un halogenuro, tal como el cloruro, bromuro o yodu-
ro, o un derivado de hidrocarbónsulfonylo, tal como un éster
de mesilo o tosilo, con una sal del ácido de fórmula (I),
por ej. una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, tal co-
mo una sal de litio, sodio, potasio, calcio o bario o una
10 sal de amina, tal como una sal de trietilamonio. Esta reac-
ción se efectúa preferiblemente en un disolvente de sulfóxi-
do o amida sustituidos, por ej. dimetilsulfóxido, dimetil-
formamida o hexametilfosforamida.

Pueden formarse convenientemente ésteres de estan-
15 nilo por reacción del ácido carboxílico de fórmula I, o una
sal del mismo, con restos de estaño tetravalente reactivos.
Se prefieren los óxidos de trialcohol-estaño para la sínte-
sis de compuestos de estaño, dada su disponibilidad y baja
toxicidad.

20 Cuando el producto inicial es un éster y se requie-
re un ácido carboxílico o una sal, el compuesto puede some-
terse a desesterificación. Así, por ejemplo, un éster de es-
tannilo puede disociarse por solvolisis muy suave, por ej.
por reacción con agua, alcoholes, fenoles o ácidos carboxíli-
25 cos tales como ácido acético.

Los ésteres de arilmetilo, tales como los ésteres
de bencilo, benzhidrilo, tritilo o p-nitrobencilo, pueden
disociarse por reducción, por ej. reducción catalítica, usan-
do, por ejemplo un catalizador de metal noble tal como pala-
30 dio. En el caso de los ésteres de p-nitrobencilo, la diso-

1 -ciación o descomposición puede efectuarse también por reduc
ción del grupo nitro (por ej. usando un agente reductor de
metal en disolución tal como zinc en ácido acético o zinc
en tetrahidrofurano o acetona acuosos, con pH controlado en
5 el intervalo de 3 a 6, y preferiblemente 4-5,5, por adición
de HCl acuoso; amalgama de aluminio en un éter húmedo, por
ej. tetrahidrofurano; o hierro y cloruro de amonio en un
éter acuoso tal como tetrahidrofurano), seguida de hidrólisis,
bien en condiciones de reducción o por posterior trata
10 miento con ácido.

Si se desea, el ácido formado por tal desesterifi
cación puede re-esterificarse seguidamente para introducir
un grupo éster deseado, por ej. usando los métodos descri
tos anteriormente.

15 Durante la disociación reductora de un grupo és
ter, pueden reducirse otros átomos o grupos. Así, por ejem
plo, un grupo acriloilamino puede convertirse en un grupo
propionilamino, un grupo azidoacetamido en un grupo amino
acetamido, o un grupo bromoacetamido en un grupo acetamido.
20 De modo similar, cuando un ácido o sal de fórmula (I) con
tiene un grupo reducible, éste puede someterse a reducción
de modo similar al descrito antes. Como se ha indicado antes,
el grupo R puede llevar grupos hidroxilo, tiol, amino, car
boxilo protegidos, cuando se deseen grupos hidroxilo, tiol,
25 amino o carboxilo libres, las formas protegidas pueden des
protegerse por métodos convencionales. Así, por ejemplo, un
sustituyente de benciloxicarbonilamino en el grupo R puede
desprotegerse, produciendo un sustituyente de amino, por
reducción, por ej. métodos descritos más adelante para la
30 desesterificación. Si se desea producir una sal del compues

1 to de fórmula (I), un ácido formado inicialmente en disolu-
ción en un disolvente orgánico apropiado puede hacerse reac-
cionar con una base apropiada, preferiblemente en condicio-
5 nes que favorezcan la precipitación de la sal. En la forma-
ción de, por ejemplo, sales de metales alcalinos, por ej. . .
sales de sodio o potasio, una base preferida es un alcanato,
por ej. un 2-etilhexanoato.

Las aminas de origen de fórmula I en las que R es
un grupo amino, pueden prepararse a partir de compuestos
10 de fórmula I en los que R es un grupo azido, por reducción,
por ejemplo por reducción catalítica; el catalizador es pre-
feriblemente paladio, por ej. paladio al 10% sobre carbón
vegetal, y un disolvente adecuado para la reducción de un
ácido o un éster es un éster tal como acetato de etilo, un
15 alcohol tal como etanol, o una mezcla de los mismos. Venta-
josamente, tal disolvente puede mezclarse con agua o un
tampón acuoso. En algunas combinaciones puede resultar un
sistema de dos fases.

Ciertos ésteres usados como material de partida
20 pueden disociarse durante la hidrogenación, por ej. los és-
teres de arilmetilo tales como los ésteres de bencilo o p-ni-
trobencilo, produciendo la amina que contiene un grupo car-
boxilo libre.

No obstante, ciertos grupos de éster de arilmeti-
25 lo son menos susceptibles de disociación cuando la reducción
se efectúa usando un metal en disolución, y es posible, por
ejemplo reducir selectivamente el grupo azido del éster de
bencilo por medio de un agente reductor de metal en disolu-
ción, sin disociación del grupo bencilo.

30 Cuando el grupo éster no se escinde durante la hi-

1 -drogenación, el producto puede aislarse en forma de amina libre o de una sal de la misma.

Los materiales de partida azídicos pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de azida de sodio con un
5 éster de ácido (3R,5R,Z)-2-(2-cloroetiliden)clavam-3-carboxílico, compuesto que puede obtenerse por procedimientos tales como los descritos en la OLS alemana, de los mismos autores, nº 2657081.

La invención se describirá ahora además en las si
10 guientes preparaciones y Ejemplos, que no han de considerarse como limitativos de la invención.

Las preparaciones siguientes ilustran los medios por los que pueden obtenerse los materiales de partida para la preparación de los compuestos de la invención.

15 En los Ejemplos que siguen, ACC quiere decir ácido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico, BAC quiere decir (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo, y DCC quiere decir N,N-diciclohexilcarbodiimida.

20 Para cada uno de los nuevos compuestos preparados, sólo se dan valores de RMN seleccionados.

Preparación 1

25 (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo.

Una mezcla de (3R,5R,Z)-2-(2-cloroetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,5 g), azida de sodio (0,092 g), acetona (15 ml), agua (1,5 ml) y ácido acético (alrededor de 1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se repartió entre éter y agua.

1 La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se
 concentró hasta unos 10 ml. El residuo se introdujo en una
 columna seca de gel de sílice que después se eluyó con éter.
 Se recogieron y se reunieron, con base en un examen por cro-
 5 matografía en capa delgada, y la disolución se concentró.
 Por reposo a 0°C , se depositaron cristales de color amari-
 llo pálido de la disolución. Los cristales se recogieron,
 se lavaron con éter y se secaron en vacío para dar el éster
 nominal buscado (0,078 g), p. de f. $63-64^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 38^\circ$
 10 (c 0,9; EtOAc), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1796 cm^{-1} (β -lactama),
 τ (CDCl_3), 4,22 (d, J 2 Hz, H de C-5) y 6,10 (d, J 7Hz,
 CH_2N_3).

Preparación 2

15 Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-car-
boxílico

Se hidrogenó (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-
 -3-carboxilato de 4-nitrobencilo, a presión atmosférica y
 temperatura ambiente, en una mezcla de acetato de etilo (10
 20 ml) y etanol (10 ml) sobre paladio al 10% sobre carbón (0,2
 g) durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de
 etilo (20 ml) y agua (50 ml) y el catalizador se separó por
 filtración. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y
 se liofilizó, dando el ácido buscado en forma de un polvo
 25 de color ante (0,092 g), $\nu_{\text{máx}}$ 1780 cm^{-1} (β -lactama), 1690
 τ (D_2O) 4,22 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,30 (d, J 7Hz, CH_2NH_3^+).

Preparación 3

30 (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato
de sodio

1 Se añadió zinc en polvo (1,9 g) en pequeñas por-
ciones, en un período de 2 horas, a una disolución agitada
de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-
-nitrobencilo (1,5 g) en tetrahidrofurano (80 ml) y agua
5 (50 ml), que se mantenía a 0°C enfriando, y a un pH de 4,3
por adición, gota a gota, de HCl N. La mezcla resultante se
agitó durante 1,5 horas más, se filtró y se repartió entre
acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se hizo pasar
sulfuro de hidrógeno a través de la mezcla de dos fases, y
10 el pH de la fase acuosa se mantuvo entre 2,5 y 4,5 por adi-
ción de disolución de NaOH N. Cuando el pH se hizo estable
en 4,5, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas, y
la capa orgánica separada se sometió a extracción con diso-
lución acuosa 0,5 N de NaHCO₃ (x 3). Estos extractos se reu-
15 nieron con la capa acuosa separada, se lavaron con acetato
de etilo, se acidificaron hasta pH 2 con HCl 2N, y se some-
tieron a extracción con acetato de etilo. El extracto orgá-
nico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se tra-
tó con una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,6 g)
20 en acetato de etilo. La disolución resultante se concentró
hasta unos 2 ml y se diluyó lentamente con éter. El preci-
pitado se recogió, se lavó con éter, y se secó, dando la
sal buscada (0,45 g), $[\alpha]_D^{20} + 51^{\circ}$ (c 0,95, H₂O), ν máx
(Nujol) 1782 cm⁻¹ (β -lactama), τ (D₂O) 4,19 (d, J 3Hz, H
25 de C-5), y 6,03 (d, J 9Hz, -CH₂N₃).

Preparación 4

(3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato
de metilo

30 Una disolución acuosa de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoeti-

1 -liden)clavam-3-carboxilato de sodio (0,2 g) se acidificó
con HCl 2N y se sometió a extracción con acetato de etilo.
La disolución orgánica se secó ($MgSO_4$) y se trató a $0^\circ C$ con
un exceso de diazometano etéreo. La disolución se purgó con
5 una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y después se
evaporó para dar el éster nominal buscado en forma de un
aceite (0,16 g), $[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$ (c 0,85; $CHCl_3$), ν_{max} ($CHBr$),
1798 cm^{-1} (β -lactama), τ ($CDCl_3$) 4,27 (d, J 3Hz, H de C-5),
y 6,13 (d, J 8Hz, $-CH_2N_3$).

10

Preparación 5

(3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato
de bencilo

Una disolución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-
15 etiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (1,0 g) en éter
(20 ml) bajo nitrógeno se enfrió a $-55^\circ C$ y se trató con pi-
ridina (0,8 ml) seguida de bromuro de tionilo (0,34 ml) en
éter (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minu-
tos a unos $-45^\circ C$ y después se vertió en agua. La fase orgá-
20 nica se lavó con agua y se trató después con una disolución
de azida de sodio (0,26 g) en una mezcla de agua (3 ml) y
acetona (20 ml). La mezcla resultante se concentró por eva-
poración hasta que fué homogénea, se trató con ácido acéti-
co (unos 0,2 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente
25 durante 10 minutos. La disolución se repartió entre éter y
agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La di-
solución seca se concentró hasta unos 10 ml y se cromatogra-
fió sobre una columna seca de gel de sílice con éter como
eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se eva-
30 poraron hasta formar un aceite. El aceite se redisolvió en

15117

1 -cloroformo y se evaporó, dando el éster buscado en forma de un aceite (0,395 g), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1792 cm⁻¹ (β -lactama), τ (CDCl₃) 4,29 (d, J 3Hz, H de C-5) y 6,17 (d, J 8Hz, -CH₂N₃).

5 Preparación 6

(3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo

Una disolución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (0,1 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con zinc en polvo (0,2 g), en pequeñas porciones, durante un período de 5 minutos, mientras el pH se mantenía entre 2 y 4 por adición gota a gota de HCl 2N. La mezcla resultante se separó por decantación del residuo de zinc y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. 10 La fase acuosa a un pH de 5 se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando una goma. La goma se redisolvió en cloroformo y se evaporó para dar el éster buscado en forma de una espuma (0,092 g), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃), 1798 cm⁻¹ (β -lactama), 15 τ (CDCl₃), 4,31 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,41 (d, J 7Hz, -CH₂NH₂). 20

Preparación 7

(3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de metilo

25 Se añadió zinc en polvo (1,2 g) en porciones, durante un período de 20 minutos, a una disolución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de metilo (0,5 g) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (15 ml), que se 30 mantuvo a 0°C por enfriamiento y a un pH de 4-4,5 por adi-

1 ción gota a gota de HCl N. La mezcla se agitó durante 20 mi
nutos más y después se filtró y se repartió entre salmuera
saturada a pH 7,2 y acetato de etilo. La fase acuosa separa
5 da se sometió a extracción con más acetato de etilo, y los
extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evapo-
raron para dar el éster buscado en forma de una goma, ν_{max}
($CHBr_3$) 1790 cm^{-1} (β -lactama); ν (DMSO- d_6) 4,17 (d, J 2Hz,
H de C-5), 4,68 (s, H de C-3), 6,21 (s, CH_3) y 6,54 (m, CH_2NH_2).

10 Ejemplo 1

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)-clavam-3-carbo-
xilato de sodio

15 Una disolución de anhídrido acético (0,58 g) en
acetona (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min a una
disolución, enfriada con hielo, de ACC (0,90 g) y $NaHCO_3$
(0,96 g) en acetona acuosa al 50% (45 ml). Una vez completa
da la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente du-
rante 30 min., y después se vertió en salmuera saturada (50
20 ml). La disolución se acidificó con HCl acuoso diluido a pH
entre 3 y 4, y se sometió a extracción con acetato de etilo
(6 x 50 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y la fa-
se acuosa se acidificó a pH 2. La disolución ácida se some-
tió de nuevo a extracción con acetato de etilo (50 y 30 ml).
25 Los extractos orgánicos se reunieron y se secaron (Na_2SO_4),
y después se añadieron a una disolución de 2-etilhexanoato
de sodio (0,35 g) en acetato de etilo. La mezcla se agitó
durante 15 min. a temperatura ambiente, después se concentró
parcialmente (hasta unos 30 ml) en vacío, y las aguas ma-
dres se separaron del depósito sólido por decantación. El

30

15117

1 sólido se recogió, se lavó con éter y se secó, produciendo
el compuesto nominal buscado (190 mg), $[\alpha]_D = 38^\circ$ (c 0,75,
H₂O), $\nu_{\text{máx}} 1786 \text{ cm}^{-1}$ (β -lactama), τ (D₂O) 4,30 (d, H de
C-5), 6,18 (d, protones de C-2') y 8,05 (s, -COCH₃).

5

Ejemplo 2

(3R,5R,Z)-2-(2-fenilureidoetiliden)-clavam-3-car-
boxilato de sodio

Se añadió isocianato de fenilo (0,48 ml), gota a
10 gota y durante 5 min., a una suspensión de ACC (0,44 g) y
trietilamina (0,46 ml) en dimetilformamida (6 ml). Después
de agitar durante 20 minutos más a 20°C, la mezcla se dilu-
yó con acetato de etilo (50 ml) y se sometió a extracción
con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 25 ml). Los
15 extractos acuosos se reunieron, se saturaron con NaCl y se
ajustaron a pH 2 con HCl acuoso diluido. La disolución áci-
da se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml).
Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con tampón
de pH2 (4 x 25 ml) y se secaron (Na₂SO₄). Se añadió a los
20 extractos una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,23
g) en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se concentró has-
ta un pequeño volumen (unos 5 ml) en vacío. El concentrado
se enfrió sobre un baño de hielo y se diluyó con éter (25
ml). El sólido depositado se separó por filtración, produ-
25 ciendo el compuesto buscado (350 mg), $\nu_{\text{máx}} 1784 \text{ cm}^{-1}$ (β -lac-
tama), τ (D₂O) 2,68 (protones de fenilo), 4,27 (d, 5-H),
6,15 (d, protones de C-2').

30

Ejemplo 3

(3R,5R,Z)-2-(2-benzamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de sodio

1 Una disolución de anhídrido benzoico (0,28 g) en
acetona (5 ml) se añadió gota a gota, durante 10 minutos,
a una disolución de ACC (0,20 g) y NaHCO_3 (0,21 g) en aceto
na acuosa al 50% (10 ml) enfriada en un baño de hielo. Una
5 vez completada la adición, la mezcla se agitó durante otros
30 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió a
salmuera saturada (20 ml). El pH de la mezcla se ajustó a
5,5 con HCl acuoso y se sometió a extracción repetidamente
con acetato de etilo hasta que se eliminó el ácido benzoico
10 completamente. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl
acuoso diluido y se sometió a extracción con acetato de eti
lo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4)
y se añadieron a una disolución de 2-etilhexanoato de sodio
(83 mg) en acetato de etilo (5 ml). La mezcla se concentró
15 hasta un pequeño volumen en vacío y después se diluyó con
éter (20 ml). El sólido precipitado se separó por filtración
y se secó, produciendo el compuesto nominal buscado (92 mg),
 τ (D_2O) 2,2-2,6 (protones de fenilo), 4,28 (d, H de C-5) y
5,93 (d, protones de C-2'). El compuesto buscado, con pro
20 piedades espectrales similares a las descritas antes, puede
prepararse también a partir de ACC usando cloruro de benzoí
lo.

Ejemplo 4

25 (3R,5R,Z)-2-(2-feniltioureidoetiliden)clavam-3-
-carboxilato de sodio

Se añadió fenilisotiocianato (0,12 ml) a una sus
pensión de ACC (0,10 g) en dimetilformamida, (2 ml, que con
tenían 0,1 ml de trietilamina) y la mezcla se agitó a tempe
30 ratura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con ace

1 tato de etilo (15 ml) y se sometió a extracción con disolu-
ción acuosa de NaHCO_3 (3 x 15 ml). Los extractos acuosos se
reunieron y se lavaron con acetato de etilo (25 ml) y se
5 acidificaron a pH 2 con HCl acuoso diluído. La disolución
ácida se saturó con NaCl y se sometió a extracción con ace-
tato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se lava-
ron con salmuera (2 x 25 ml, tamponada a pH 2), se secaron
(Na_2SO_4) y se añadieron a una disolución de 2-etilhexanoato
de sodio (0,040 g) en acetato de etilo (2 ml). La disolución
10 se concentró hasta unos 2 ml en vacío y se añadió éter (25
ml) al concentrado. El sólido precipitado se separó por fil-
tración y se secó en un desecador, produciendo la sal busca-
da (0,072 g), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1784 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O)
2,5-2,8 (protones aromáticos), 4,33 (d, J 2Hz, H de C-5) y
15 5,8-5,9 (m, protones de C-2').

Ejemplo 5

(3R,5R,Z)-2-(2-tosilamidoetiliden)clavam-3-carbo-
xilato de sodio

20 Una disolución agitada de ACC (0,1 g) en NaHCO_3
acuoso (2 ml) se trató con cloruro de tosilo (0,12 g) en
acetona (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 15 minutos y luego se eliminó la acetona por evapo-
ración. El residuo se repartió entre acetato de etilo y
25 agua y la fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo.
se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo.
Este extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró has-
ta aproximadamente 5 ml. El residuo se agitó y se trató con
2-etilhexanoato de sodio (0,055 g) en acetato de etilo (2
30 ml) seguido por un exceso de éter. Se recogió el precipita-

1 do resultante, se lavó con éter y se secó en vacío para pro-
porcionar la sal buscada (0,076 g). $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1786 cm^{-1}
(β -lactama), τ (D_2O) 2,32 y 2,69 (dobletes, protones aro-
máticos), 4,45 (d, J 2,5 Hz, H de C-5), 6,40 (d, J 6Hz,
5 CH_2NHSO_2) y 7,62 (s, CH_3).

Ejemplo 6

(3R,5R,Z)-2-(2-metiltioureidoetiliden)-clavam-3-
-carboxilato de sodio

10 Una disolución de isotiocianato de metilo (0,73
g, 10 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) se añadió gota a
gota en un período de 10 minutos a una suspensión agitada
de ACC (0,99 g) en dimetilformamida (8 ml, que contenían
0,70 ml de trietilamina). Después de agitar durante 2 horas
15 a temperatura ambiente, la disolución transparente se repar-
tió entre acetato de etilo (250 ml) y salmuera (200 ml,
tamponada a pH 2). La fase acuosa se sometió de nuevo a ex-
tracción con acetato de etilo (100 ml), y después se dese-
chó. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmue-
20 ra (4 x 200 ml, tamponada a pH 2), y después se secaron
(Na_2SO_4) y se mezclaron con una disolución de 2-etilhexanoa-
to de sodio (0,21 g) en acetato de etilo (5 ml). La mezcla
se concentró hasta unos 5 ml, y el concentrado agitado se
diluyó con éter (15 ml). El sólido precipitado se separó
25 por filtración y se secó en un desecador, produciendo el
compuesto nominal buscado (350 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1786 cm^{-1}
(β -lactama), τ (D_2O) 4,28 (d, J 2Hz, H de C-5), 5,94 (m,
protones de C-2') y 7,11 (s, $-\text{NHCH}_3$).

Ejemplo 7

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)clavam-3-carboxi-

30

15117

1 lato de sodio.

Una suspensión de ACC (300 mg) en dimetilformamida (10 ml) se trató con óxido de bis(tri-n-butilestaño) (0,45 ml). Se añadió anhídrido acético (0,15 ml) a la diso-
5 lución, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La disolución se repartió entre disolución acuosa saturada de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ que contenía NaHCO_3 (2 g) y acetato de etilo. La fase acuosa se separó, se lavó con acetato de etilo (x 2), se acidificó a pH 2 con HCl 2N, se vol-
10 vió a saturar con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, y se sometió a extracción con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron a unos 5 ml. Se añadió una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,24 g) en acetato de etilo, y la sal precipitada se separó por filtración se lavó con acetato de etilo y se secó, dando el compuesto nomi-
15 nal buscado (160 mg), cuyas propiedades espectrales eran similares a las descritas en el ejemplo 1. El compuesto buscado, con propiedades espectrales similares a las descritas en el Ejemplo 1, se ha preparado también a partir de ACC
20 usando ácido acético con DCC o usando cloruro de acetilo.

Ejemplo 8

(3R,5R,Z)-2-(2-metilsulfonamidoetiliđen)clavam-3-carboxilato de sodio.

25 Se añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (1,30 ml) a una suspensión agitada de ACC (1,0 g) y metanosulfonato de 2,4-dinitrofenilo (1,30 g) en dimetilformamida (15 ml). Al cabo de 15 minutos se añadió una nueva parte alícuota de óxido de bis(tri-n-butilestaño) (1,30 ml) a la mezcla, y se
30 continuó la agitación durante otros 15 minutos. La mezcla de

1 reacción se repartió después entre salmuera (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml), se acidificó a pH 4 con HCl acuoso diluido, y se lavó de nuevo con acetato de etilo
5 (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y la fase acuosa se acidificó a pH 1,5. La fase ácida se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), y después los extractos se reunieron y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta 25 ml en vacío. El concentrado se sometió a ex-
10 tracción con salmuera (5 ml, que contenían 0,25 g de NaHCO_3), y el extracto básico se lavó con acetato de etilo (4 x 25 ml) para eliminar la dimetilformamida residual. La fase acuosa se acidificó después a pH 1,5 y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos
15 se reunieron y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta unos 25 ml en vacío. Se añadió al concentrado gota a gota una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,20 g) en acetato de etilo (3 ml), con agitación, y el sólido precipitado se separó por filtración y se secó en un desecador, produciendo el compuesto nominal buscado (370 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1788 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O), 4,24 (d, H de C-5), 6,16 (d, J 7,5Hz, protones de C-2') y 6,94 (s, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo 9

25 (3R,5R,Z)-2-(2-etoxicarbonilaminoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de N-etoxicarbonilsuccinimida (1,15 g) en dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de ACC (0,89 g) en dimetilformamida (15 ml, que
30 contenían 1,57 ml de trietilamina) y la mezcla se agitó du-

1 rante 2 horas a temperatura ambiente. La disolución se repar
tió después entre acetato de etilo (120 ml) y disolución sa
turada de NaCl (100 ml, acidificada a pH 2 con HCl acuoso
5 diluído). La capa acuosa se sometió a extracción con aceta
to de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se
lavarón con salmuera (5 x 100 ml, tamponada a pH 2). Los ex
tractos ácidos se desecharon y la fase orgánica se sometió
a extracción con disolución acuosa de NaHCO₃ (3 x 20 ml).
Los extractos básicos se reunieron, se acidificaron a pH 6
10 con HCl acuoso diluído y después se lavarón con acetato de
etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y
la fase acuosa se acidificó de nuevo a pH 2 y se sometió a
extracción con acetato de etilo (4 x 75 ml). Los extractos
orgánicos se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se mezclaron
15 con una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,22 g) en
acetato de etilo (5 ml). La mezcla se concentró a unos 5 ml,
y después se diluyó con éter (25 ml). El sólido precipitado
se separó por filtración y se secó, produciendo el compuesto
nominal buscado (520 mg), $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$ (c 0,9, H₂O), $\nu_{\text{máx}}$
20 (Nujol) 1788 cm⁻¹ (β -lactama), τ (D₂O) 4,30 (d, H de C-5),
6,92 (cuartete J 7Hz, -OCH₂CH₃) y 8,80 (t, J 7Hz, -OCH₂CH₃).

Ejemplo 10

Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3- -carboxílico

25

30

Una disolución de formiato de 4-nitrofenilo (1,67 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió a una disolución de ACC (2,0 g) y NaHCO₃ (0,84 g) en agua (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó después con salmuera (50 ml) y se lavó con acetato de

1 etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se desecharon.
La fase acuosa se saturó con NaCl, se acidificó a pH 2 con
HCl acuoso diluido y después se sometió a extracción con
acetato de etilo (10 x 50 ml). Los extractos orgánicos se
5 reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta unos
30 ml en vacío. El compuesto buscado se depositó en forma
de un sólido amorfo (0,40 g) que se separó por filtración y
se secó en un desecador, $[\alpha]_D^{25} + 53^\circ$ (c 1,0, DMSO), $\nu_{\text{máx}}$
(Nujol) 1792 cm^{-1} (β -lactama), τ (DMSO- d_6) 1,85 (singule-
10 te ancho, $-\text{NHCHO}$), 1,95 (s, $-\text{NHCHO}$) y 4,26 (d, J 2Hz, H de
C-5).

Ejemplo 11

Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-
15 carboxílico

Se añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (0,26
ml) a una suspensión de ACC (0,20 g) y formiato de 4-nitro-
fenilo (0,17 g) en dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución
20 se repartió después entre salmuera (10 ml) y acetato de eti-
lo (25 ml). La fase orgánica se desechó, y después la capa
acuosa se acidificó hasta pH 5 y se lavó con acetato de eti-
lo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y la
fase acuosa se acidificó a pH 1,5 y se sometió además a ex-
25 tracción con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos
se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta
unos 10 ml. Por raspado de los lados del matraz se depositó
el compuesto buscado cristalino (50 mg), p. de f. 140-141°C;
las propiedades espectrales son parecidas a las dadas en el
30 Ejemplo 10.

1 Ejemplo 12

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio

5 Una disolución de formiato de 4-nitrofenilo (0,50 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de ACC (0,60 g) y NaHCO_3 (0,25 g) en agua (10 ml). Al cabo de 30 min, la mezcla se diluyó con salmuera (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml).

10 Los extractos orgánicos se desecharon, y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl diluido y se saturó con NaCl. La mezcla ácida se sometió a extracción con acetato de etilo (8 x 25 ml), los extractos se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta unos 25 ml en vacío. Al concentrado

15 agitado se le añadió una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,25 g) en acetato de etilo (5 ml). El sólido depositado se separó por filtración y se secó, produciendo el compuesto nominal buscado (330 mg), $[\alpha]_D^{25} + 25^\circ$ (c 1,0, H_2O), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1786 cm^{-1} (β -lactama), τ (DMSO- d_6) 1,85 (singulete ancho, $-\text{NHCHO}$) y 2,01 (s, $-\text{NHCHO}$), 4,37 (d, H de C-5).

20

25 Ejemplo 13

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

Una suspensión de ACC (0,5 g) en dimetilformamida (10 ml) se trató con óxido de bis(tri-n-butilestaño) (0,75 ml). La disolución se enfrió a -35°C , y se añadió una disolución de DCC (0,75 g) en acetato de etilo (10 ml), seguida

30 de una disolución de ácido fórmico (0,2 ml) en acetato de

1 etilo (10 ml). La disolución se dejó calentar lentamente
hasta temperatura ambiente, y se añadió más ácido fórmico
(0,1 ml) a intervalos de 20 minutos, durante un período de
80 minutos. Al cabo de otros 10 minutos, la mezcla de reac-
5 ción se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de
etilo y disolución acuosa saturada de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ que conte-
nía NaHCO_3 (2 g). La fase orgánica se separó y se sometió
a extracción con disolución acuosa saturada de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
que contenía NaHCO_3 (2 g). Los extractos acuosos reunidos
10 se lavaron con acetato de etilo (x 2), se acidificaron a
pH con HCl 2N, se saturaron de nuevo con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, y se
sometieron a extracción con acetato de etilo (x 3). Los ex-
tractos orgánicos reunidos se secaron, y la disolución se
concentró hasta unos 5 ml. Se añadió una disolución de 2-
15 -etilhexanoato de sodio (0,8 g) en acetato de etilo, y la
sal precipitada se separó por filtración (formiato de sodio).
El filtrado se trató con un ligero exceso de 2-etilhexanoa-
to de sodio en acetato de etilo, y el precipitado resultan-
te se recogió, se lavó con acetato de etilo y se secó pro-
20 duciendo el compuesto nominal buscado (0,185 g). Las propie-
dades espectrales eran similares a las descritas en el Ejem-
plo 12.

Ejemplo 14

25 Acido (3R,5R,Z)-2-(2-ftalimidoetiliden)clavam-3-
-carboxílico.

Se añadió N-etoxicarbonilftalimida (0,88 g, fina-
mente molida) a una disolución de ACC (0,80 g) y NaHCO_3
(0,34 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente
30 a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se fil

1 tró y el filtrado se acidificó a pH 2 con HCl diluído. De
la disolución se depositó una goma. La goma se lavó con
agua y se secó en desecador de vacío. El polvo resultante
5 se sometió a extracción con acetato de etilo caliente (2 x
10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, y después se
filtraron para eliminar el material insoluble y se concen-
traron a unos 2 ml. El producto cristalizó a partir del con-
centrado por reposo, produciendo el compuesto nominal busca-
do (140 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (MeOH) 239,5 nm (ϵ 11.500), $\nu_{\text{máx}}$ (Nu-
jol) 1802 cm^{-1} (β -lactama), τ (acetona- d_6) 2,10 (s, proto-
nes aromáticos), 4,19 (d, H de C-5) y 5,60 (d, protones de
C-2').

Ejemplo 15

15 (3R,5R,2)-2-(2-etilureidoetiliden)clavam-3-carbo-
xilato de sodio.

Se añadió isocianato de etilo (1,01 ml) gota a go-
ta a una suspensión agitada de ACC (1,27 g) en dimetilforma-
mida (15 ml, que contenía 1,33 ml de trietilamina). La mez-
20 cla se agitó a temperatura ambiente 1 hora, y después se re-
partió entre acetato de etilo (200 ml) y salmuera (150 ml,
tamponada a pH 2). La capa acuosa se lavó con acetato de
etilo (100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lava-
ron con salmuera (6 x 150 ml, tamponada a pH 2). Los extrac-
25 tos acuosos se desecharon y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4).
Se añadió a la fase orgánica una disolución de 2-etilhexa-
noato de sodio (0,22 g) en acetato de etilo (5 ml), y des-
pués se concentró a unos 5 ml en vacío, y el concentrado se
diluyó con éter (25 ml). Se formó un precipitado blanco que
30 se separó por filtración y se secó, dando el compuesto bus-

1 cado (330 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1788 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O)
4,30 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,90 (cuartete, J 7Hz, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$)
y 8,95 (t, J 7Hz, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$).

5 Ejemplo 16

(3R,5R,Z)-2-(2-metoxicarbonilaminoetiliden)clavam-
-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de cloroformiato de metilo (0,46 ml) en acetona (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada, enfriada con hielo, de ACC (0,79 g) y NaHCO_3 (1,01 g) en agua (40 ml). Después se retiró el baño enfriado con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó después con salmuera (100 ml) y la disolución se acidificó a pH 6 con HCl diluido.

15 La disolución ácida se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml), se acidificó a pH 5,0 y se sometió de nuevo a extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y la fase acuosa se acidificó a pH 2. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo

20 (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se reunieron y secaron (Na_2SO_4). Se añadió a los extractos orgánicos una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,26 g) en acetato de etilo (10 ml), y después se concentró la disolución hasta unos 15 ml y se diluyó con éter (15 ml). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y se secó

25 en un desecador, produciendo el compuesto nominal buscado (470 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1786 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O) 4,26 (d, H de C-5), 6,22 (d, protones de C-2') y 6,33 (s, $-\text{OCH}_3$).

30

15117

1 Ejemplo 17

(3R,5R,Z)-2-(2-tiobenzamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

5 Una disolución de N-tiobenzoisuccinimida (0,82 g) en dimetilformamida (2,0 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de ACC (0,50 g) en dimetilformamida (6,0 ml que contenían 0,87 ml de trietilamina). La mezcla se agi
10 tó 1 hora a temperatura ambiente, y después se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se desecharon. La fase acuosa se acidificó después a pH 2 con HCl diluído y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos
15 se secaron (Na₂SO₄) y se añadieron a una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,20 g) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se concentró hasta unos 5 ml, y después se diluyó por adición gota a gota de éter (20 ml). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y se
20 secó, produciendo el compuesto nominal buscado (430 mg),
 $[\alpha]_D + 36^\circ$ (c 0,94, H₂O), $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 244 nm (ϵ 11.200), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 cm⁻¹ (β -lactama), τ (D₂O + NaHCO₃) 2,2-2,7 (protones aromáticos), 4,24 (d, H de C-5) y 5,56 (m, protones de C-2').

25 Ejemplo 18

(3R,5R,Z)-2-(2-tetrahidropiran-2'-ilureidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

 Se añadió isocianato de tetrahidropiran-2-ilo (1,15 ml), gota a gota y durante 10 minutos, a una mezcla
30

1 agitada de ACC (0,99 g) y trietilamina (1,0 ml) en dimetil-
formamida (10 ml). La mezcla se agitó 30 minutos sobre un
baño de agua fría (20°C), y después se vertió en agua (50
5 ml) y se sometió a extracción con acetato de etilo (6 x 100
ml). Los extractos orgánicos se desecharon y la fase acuosa
se saturó con NaCl y se acidificó a pH 2 con HCl diluido.
La disolución ácida se sometió a extracción con acetato de
etilo (4 x 100) y los extractos se reunieron y se secaron
(Na₂SO₄). Se añadió una disolución de 2-etilhexanoato de so-
10 dio (0,50 g) en acetato de etilo (10 ml) a los extractos
reunidos, que después se concentraron hasta unos 15 ml. El
concentrado agitado se diluyó con éter (15 ml) y el sólido
depositado se separó por filtración y se secó, produciendo
el compuesto nominal buscado (1 g), $[\alpha]_D^{25} + 24^\circ$ (c 1,0,
15 H₂O), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1790 cm⁻¹ (β -lactama), τ (D₂O) 4,18
(d, H de C-5), 6,15 (m, -CH₂-NH- y protones en 2 de tetra-
hidropirano), y 8,3-8,7 (protones de tetrahidropirano).

Ejemplo 19

20 (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de sodio

Una suspensión de ACC (0,3 g) en dimetilformamida
(5 ml) se trató con ácido fórmico (0,2 ml), y después con
DCC (0,45 g) en acetato de etilo (5 ml). Al cabo de 45 minu-
25 tos, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se re-
partió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada
de (NH₄)₂SO₄ que contenía NaHCO₃ (2 g). La fase orgánica se
separó y se sometió a extracción con disolución acuosa sa-
turada de sulfato de amonio que contenía bicarbonato de so-
30 dio (2 g). Los extractos acuosos reunidos se lavaron con

1 acetato de etilo (x 2), se acidificaron con HCl 2N hasta pH
2, se saturaron de nuevo con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ y se sometieron a
extracción con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgáni-
cos se secaron y se concentraron hasta unos 5 ml. Se añadió
5 exceso de 2-etilhexanoato de sodio en acetato de etilo, y
el precipitado resultante se recogió, se lavó con acetato de
etilo y se secó, dando el compuesto nominal buscado (195 mg),
cuyas propiedades espectrales eran similares a las descri-
tas en el Ejemplo 12.

10

Ejemplo 20

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de metilo.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clav-
15 vam-3-carboxilato de metilo (100 mg) en acetato de etilo (40
ml) se trató con una disolución de anhídrido acético (0,1
ml) en acetato de etilo (5 ml). La mezcla se dejó en reposo
a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se la-
vó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso 0,5 N y con HCl 2N. Los
20 líquidos de lavado ácidos se saturaron con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ y se
sometieron otra vez a extracción con acetato de etilo. Los
extractos en acetato de etilo reunidos se secaron y evapo-
raron dando el éster buscado en forma de un aceite (50 mg)
 $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3), 1798 cm^{-1} (β -lactama), τ (CDCl_3) 4,30 (d,
25 J 3Hz, H de C-5), 6,20 (s, CO_2CH_3) y 8,03 (s, NECOCH_3).

Ejemplo 21

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de bencilo.

30

Una disolución de BAC (300 mg) en acetato de etilo

1 (20 ml) se trató con una disolución de anhídrido acético
 (0,1 ml) en acetato de etilo (10 ml). 20 y 30 minutos des-
 pués se añadieron nuevas porciones de anhídrido acético
 (0,05 y 0,01 ml) en acetato de etilo (2 ml). La mezcla se
 5 agitó durante 10 minutos más después de la última adición,
 y después se lavó sucesivamente con HCl 0,05N, NaHCO₃ acu-
 so 0,5 N, y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y
 se evaporó, dando el éster nominal buscado en forma de sólido
 cristalino (190 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1795 cm⁻¹ (β -lacta-
 10 ma), τ (CDCl₃) 4,31 (d, J 3Hz, H de C-5), 6,10 (m, CH₂NH)
 y 8,06 (s, NHCOCH₃).

El éster buscado, con propiedades espectrales si-
 milares, se preparó también a partir de BAC usando cloruro
 de acetilo o usando ácido acético con DCC.

15

Ejemplo 22

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de bencilo.

Una disolución de BAC (10 g) en acetato de etilo
 20 (350 ml) se agitó y se trató con una disolución de DCC (5 g)
 en acetato de etilo (50 ml), y después con una disolución
 de ácido fórmico (1,5 ml) en acetato de etilo (50 ml). Al
 cabo de 45 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se la-
 vó sucesivamente con HCl 0,05N, NaHCO₃ acuoso 0,5N, y agua.
 25 La disolución orgánica se secó y evaporó dando un aceite,
 que se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de eti-
 lo como eluyente, dando el éster nominal buscado en forma
 de un aceite (1,01 g); $[\alpha]_D^{25} + 45^\circ$ (c 1,0; CHCl₃), $\nu_{\text{máx}}$
 (CHBr₃) 1796 cm⁻¹ (β -lactama), τ (CDCl₃) 1,86 (s, -CHO),
 30 2,60 (s, protones aromáticos), 4,27 (d, J 3Hz, H de C-5),

15117

1 4,76 (s, CH_2Ph) y 6,03 (m, CH_2NH).

Ejemplo 23

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de sodio.

5 Una disolución de (3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetili-
den)clavam-3-carboxilato de bencilo (160 mg) y NaHCO_3 (35
mg) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se hidrogenó sobre pala-
dio al 10% sobre carbón (60 mg), a presión atmosférica y
10 temperatura ambiente durante 60 minutos. El catalizador se
separó por filtración, y los disolventes por evaporación,
dando un aceite. El aceite se repartió entre salmuera acidi-
ficada con HCl 2N y acetato de etilo. La fase acuosa se so-
metió a extracción con acetato de etilo y los extractos or-
15 gánicos reunidos se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta
unos 5 ml. El residuo se agitó y se trató con 2-etilhexanoa-
to de sodio (50 mg) en acetato de etilo (1 ml). El precipi-
tado resultante se recogió, y se lavó y se secó, dando la
sal buscada (30 mg). Los espectros de i.r. y r.m.n. del pro-
20 ducto eran similares a los descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 24

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de sodio.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23, se hi-
drogenó (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxila-
to de bencilo (160 mg), dando la sal nominal buscada (40 mg).
Los espectros de i.r. y r.m.n. del producto eran similares
a los descritos en el Ejemplo 12.

30

1 Ejemplo 25

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de metilo.

Una disolución de diazometano (unos 0,5 g) en éter
5 (20 ml) se añadió en porciones, durante 2 h., a una suspen-
sión agitada, enfriada con hielo, de ácido (3R,5R,Z)-2-(2-
-formamidoetiliden)clavam-3-carboxílico (0,34 g) en acetato
de etilo (10 ml). Una vez completada la adición, la mezcla
se agitó durante otra hora. La disolución se purgó después
10 con nitrógeno durante 10 minutos, se filtró, y el filtrado
se concentró en vacío dando el éster nominal buscado en for-
ma de un aceite (330 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃): 1798 cm⁻¹ (β -lacta-
ma), τ (CDCl₃) 1,84 (s, -NHCHO), 3,92 (singulete ancho,
-NHCHO), 4,27 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,19 (s, -OCH₃).

15 Ejemplo 26

(3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxi-
lato de acetoximetilo.

Se añadió acetato de clorometilo (0,72 ml) a una
20 disolución de yoduro de sodio (2,4 g) en acetona (10 ml) y
la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. la
mezcla se concentró después en vacío y el residuo se repar-
tió entre agua (10 ml) y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C)
(10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se añadió a
25 una disolución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)-
clavam-3-carboxilato de sodio (1,25 g) en sulfóxido de dime-
tilo (10 ml). Después de agitar durante 10 min., la mezcla
se repartió entre salmuera (50 ml) y acetato de etilo (50
ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50
30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío dando el éster

1 nominal buscado (320 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1796 cm⁻¹ (β -lacta
ma), τ (CDCl₃) 1,84 (s, -NHCHO), 3,98 (singulete ancho,
-NHCHO), 4,15-4,30 (m, -OCH₂O- y H de C-5), y 7,88 (s, -CH₃).

5 Ejemplo 27

(3R,5R,Z)-2-(2-nicotinamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo.

Una disolución de DCC (1,65 g) y BAC (2,3 g) en acetato de etilo (75 ml) se añadió a una suspensión de ácido nicotínico (0,99 g) en acetato de etilo (75 ml), y la
10 mezcla se agitó durante 2 h. a temperatura ambiente. La mezcla se filtró después y el filtrado se lavó con HCl acuoso 0,05 N (100 ml), disolución acuosa de NaHCO₃ 0,5 N (2 x 100 ml), y agua (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). La disolución orgánica se concentró después en vacío y el residuo se hizo des-
15 cender a través de una columna de gel de sílice (100 g). La columna se eluyó inicialmente con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) y después con acetato de etilo sólo. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron en vacío para dar el éster buscado (390 mg), $\nu_{\text{máx}}$
20 (CHBr₃) 1790 cm⁻¹ (β -lactama), τ (CDCl₃) 1,01, 1,24 y 1,87 (protones de piridilo), 3,40 (singulete ancho, -NHCO-) y 4,28 (d, H de C-5).

25 Ejemplo 28

(3R,5R,Z)-2-(2-nicotinamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-(2-nicotinamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (0,59 g) en etanol
30 (80 ml) se hidrogenó sobre paladio sobre carbono (10%, 0,20

1 g) durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra
de diatomeas, la torta del filtro se lavó con etanol, y el
filtrado y los líquidos de lavado reunidos se concentraron
hasta unos 20 ml. Se añadió gota a gota una disolución de
5 2-etilhexanoato de sodio (0,25 g) en etanol (10 ml) al con-
centrado, que se evaporó después hasta unos 5 ml y se dilu-
yó con éter (10 ml). El sólido precipitado se separó por
filtración, se lavó con éter y se secó, produciendo el
compuesto nominal buscado (390 mg), $\nu_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6)
10 256,5 nm (ϵ 4.400) y 262 nm (ϵ 4.500), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1776
 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O) 1,08, 1,24, 1,78 y 2,38 (proton-
es de piridilo) y 4,18 (d, H de C-5).

Ejemplo 29

15 (3R,5R,Z)-2-(2-fenoxiacetamidoetiliden)clavam-3-
-carboxilato de bencilo

Una disolución de DCC (3,09 g) en acetato de etilo
(50 ml) se añadió a una disolución de ácido fenoxiacéti-
co (2,32 g) y BAC (4,33 g) en acetato de etilo (150 ml) y
20 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La
mezcla se filtró después y el filtrado se lavó con HCl acu-
so 0,05 N (100 ml), con disolución acuosa saturada de NaHCO_3
(2 x 50 ml) y agua (50 ml), y se secó (Na_2SO_4). La disolu-
ción orgánica se concentró después en vacío y se hizo descen-
25 der el residuo por una columna de gel de sílice (120 g). La
columna se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo. Las
fracciones que contenían el producto se reunieron y se con-
centraron, dando el éster nominal buscado en forma de un
aceite (710 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1798 cm^{-1} (β -lactama),
30 τ (CDCl_3) 2,6-3,2 (m, protones de fenilo), 3,30 (singuleta

1 ancho, $-\text{CONH}-$), 4,38 (d, H de C-5) y 5,50 (s, $-\text{COCH}_2\text{O}-$).

Ejemplo 30

(3R,5R,Z)-2-(2-fenoxiacetamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio.

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, se hidrogenó (3R,5R,Z)-2-(2-fenoxiacetamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (0,63 g), produciendo el compuesto nominal buscado (290 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O) 2,5-3,1 (m, protones de fenilo), 4,37 (d, H de C-5) y 5,47 (s, $-\text{COCH}_2\text{O}-$).

10

Ejemplo 31

(3R,5R,Z)-2-(2-metilureidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo.

15

Se añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (3,6 ml) a una disolución agitada de isocianato de metilo (1,14 g) y BAC (4,32 g) en acetato de etilo (150 ml). Al cabo de 1 h. se añadió una segunda parte alícuota de isocianato de metilo (0,70 ml) a la mezcla de reacción, y se continuó la agitación durante otros 30 min. La disolución se concentró después en vacío y el residuo se hizo pasar por una columna de gel de sílice (1,07 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1796 cm^{-1} (β -lactama), τ (CDCl_3), 4,31 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,16 (t, J 7Hz, protones de C-2') y 7,26 (d, $-\text{NHCH}_3$).

25

Ejemplo 32

(3R,5R,Z)-2-[2- α -(benciloxicarbonilamino)acetamidoetiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo.

30

Una disolución de N-benciloxicarbonilglicina (2,09

1 g) en acetato de etilo (50 ml) se añadió a una disolución
de DCC (2,06 g) y BAC (2,88 g) en acetato de etilo (150 ml),
y la mezcla se agitó 90 min. a temperatura ambiente. La mez
5 cla se filtró y el filtrado se lavó con HCl acuoso 0,05 N
(2 x 100 ml), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100
ml) y agua (100 ml). La disolución orgánica se secó (Na₂SO₄)
y se concentró en vacío. El residuo se cromatografió sobre
placas preparativas de gel de sílice, usando eluyente de
acetato de etilo:éter de petróleo (3:1), dando el compuesto
10 nominal buscado (880 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1790 cm⁻¹ (β -lacta
ma), τ (CDCl₃) 2,67 (s, protones de fenilo), 3,86 y 4,52
(singuletes anchos, -NHCO-), 4,35 (d, J 2Hz, H de C-5) y
6,21 (d, -COCH₂NH-).

15 Ejemplo 33

Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoacetamidoetiliden)clavam-3-carboxílico.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2- α -(benciloxi-
carbonilamino)-acetamidoetiliden]clavam-3-carboxilato de
20 bencilo (0,78 g) en etanol (80 ml) se hidrogenó sobre pala-
dio sobre carbono (10%, 1,30 g) durante 30 min. La mezcla
de reacción se diluyó después con agua (50 ml) y se filtró
a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró
bajo presión reducida en un evaporador giratorio para eli-
25 minar el disolvente orgánico. La disolución acuosa residual
se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se liofilizó pa-
ra dar el compuesto nominal buscado (350 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol)
1786 cm⁻¹ (β -lactama), τ (D₂O) 4,27 (d, H de C-5), 6,08
(d, J 7Hz, protones de C-2'), 6,23 (s, -COCH₂NH₃).

30

15117

1 Ejemplo 34

(3R,5R,Z)-2-[2-(N-benciloxycarbonil)-aminoacetamidoetiliden]clavam-3-carboxilato de sodio.

5 Se añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (1,30 ml) a una suspensión agitada de ACC (0,99 g) y anhídrido de bis(N-benciloxycarbonilglicina) (2,0 g) en dimetilformamida (10 ml). Después de agitar durante 30 min., la mezcla se diluyó con salmuera (75 ml) y el pH se ajustó a 7,5 con disolución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla básica se lavó con acetato de etilo (5 x 100 ml) y los extractos orgánicos se des-
10 charon. La disolución acuosa se acidificó después a pH 2 con HCl acuoso 2N y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se mezclaron con una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,50 g) en acetato de etilo (20 ml). La disolución tur-
15 bia se concentró hasta unos 20 ml, y después se diluyó con éter (20 ml). El sólido precipitado se separó por filtración y se secó, dando el compuesto nominal buscado (1,32 g);

20 $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1785 cm^{-1} (β -lactama); τ (D_2O) 2,55 (s, protones de fenilo), 4,29 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,0-6,2 (m, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$).

Ejemplo 35

(3R,5R,Z)-2-[2-D- α -(benciloxycarbonilamino)-fenilacetamidoetiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo.

25 Se añadió DCC (3,70 g) a una disolución de D-(N-benciloxycarbonil)-fenilglicina (5,13 g) y BAC (5,18 g) en acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se agitó 2 h. a temperatura ambiente. La mezcla se filtró después y el filtrado
30 se lavó sucesivamente con HCl acuoso 0,05 N (50 ml), disolu-

1 -ción acuosa de NaHCO_3 0,5 N (50 ml), y salmuera (50 ml).
 La disolución orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró en
 vacío. El residuo se hizo descender a través de una columna
 de gel de sílice (150 g) usando eluyente de acetato de etil-
 5 lo:éter de petróleo (1:1), dando el compuesto nominal busca-
do (890 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1795 cm^{-1} (β -lactama); τ (CDCl_3)
 2,65 (protones de fenilo), 3,80 (d, $-\text{CH}.\text{Ph}.\text{NH}-$), 4,12 (sin-
 gulete ancho, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$) y 4,43 (H de C-5).

10 Ejemplo 36

(3R,5R,Z)-2- $\left\{2-\left[3-(4\text{-metoxibenciloxicarbonil})\right]-\right.$
propionamido $\left. \right]$ etiliden $\left. \right\}$ clavam-3-carboxilato de bencilo.

A una disolución agitada de acetato de etilo (60
 ml) que contenía BAC (unos 6 mmoles) se le añadió una diso-
 15 lución de DCC (1,5 g) en acetato de etilo (25 ml), seguida
 de ácido 3-(4-metoxibenciloxicarbonil)propiónico (2,0 g) en
 acetato de etilo (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se
 lavó sucesivamente con HCl 0,1 N, NaHCO_3 acuoso saturado,
 20 y agua. La disolución orgánica seca se evaporó hasta formar
 un aceite, que se cromatografió sobre gel de sílice para
 dar el éster nominal buscado en forma de un sólido (1,3 g);
 $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} + 30^\circ$ (c 1,7; CHCl_3), $\nu_{\text{máx}}$ 1796 (β -lactama) 1730
 y 1740 cm^{-1} (ésteres); τ (CDCl_3) 4,29 (s ancho, NH), 4,33
 25 (d, J 2Hz, H de C-5) y 4,80 (s, OCH_3).

Ejemplo 37

(3R,5R,Z)-2- $\left[2-(3\text{-carboxilatopropionamido})\text{-etilid-}\right.$
den $\left. \right]$ -clavam-3-carboxilato disódico

30 Una disolución de (3R,5R,Z)-2- $\left\{2-\left[3-(4\text{-metoxi-}\right.$
 15117

1 benciloxycarbonil)propionamido etiliden } clavam-3-carboxi-
 lato de bencilo (0,67 g) en etanol (150 ml) se hidrogenó,
 a presión atmosférica y temperatura ambiente, sobre paladio
 al 10% sobre carbono (0,18 g) durante 1 hora. El cataliza-
 5 dor se separó por filtración, se lavó con etanol, y los fil-
 trados combinados se concentraron hasta unos 20 ml. El re-
 siduo se agitó y se trató con una disolución de 2-etilhe-
 xanoato de sodio (0,4 g) en etanol (5 ml), seguida de éter
 (30 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó y
 10 se secó, dando la sal buscada (0,35 g); $\left[\alpha \right]_D^{20} + 27^\circ$
 (c 0,78; H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1776 cm⁻¹ (β -lactama),
 τ (D₂O) 4,29 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,17 (d, J 7Hz, -CH₂NH)
 y 7,50 (s, CH₂CH₂).

15 Ejemplo 38

(3R,5R,Z)-2-[2-(3-carboxipropionamido)etiliden]-
clavam-3-carboxilato de bencilo.

A una disolución agitada de acetato de etilo (50
 ml) que contenía BAC (unos 5 mmoles) se le añadió una diso-
 20 lución de anhídrido succínico (0,52 g) en acetato de etilo
 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 40 minutos, y después se sacudió durante 20 minutos con
 NaHCO₃ acuoso 0,5 N. La fase orgánica separada se sometió
 a extracción con más NaHCO₃ acuoso 0,5 N, y las fases acuo-
 25 sas reunidas se acidificaron con HCl 2N y se sometieron a
 extracción con acetato de etilo. El extracto seco en aceta-
 to de etilo se evaporó dando un aceite, que solidificó por
 trituración con éter, dando el éster nominal buscado (0,81
 g); $\left[\alpha \right]_D^{20} + 40^\circ$ (c 1,19; CHCl₃), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1790 cm⁻¹
 30 (β -lactama), τ (CDCl₃) 3,62 (ancho, NH), 4,31 (d, J 2Hz,

1 H de C-5), y 7,2-7,7 (m, CH₂CH₂).

Ejemplo 39

(3R,5R,Z)-2- γ -2-(3-carboxilatopropionamido)etiliden γ -clavam-3-carboxilato disódico.

5

Una disolución de (3R,5R,Z)-2- γ -2-(3-carboxi-
propionamido)-etiliden γ -clavam-3-carboxilato de bencilo (0,46
g) en etanol (100 ml) se hidrogenó y se trató según el méto-
do descrito en el Ejemplo 37, dando la sal nominal buscada
10 (0,34 g). Las propiedades espectrales del producto eran si-
milares a las descritas en el Ejemplo 37.

Ejemplo 40

(3R,5R,Z)-2- γ -2-(acetamidoacetamido)etiliden γ -cla-
vam-3-carboxilato de bencilo.

15

Una disolución de BAC (1,5 g) en acetato de etilo
(50 ml) se trató con una disolución de DCC (1,08 g) en ace-
tato de etilo (25 ml) y después con N-acetilglicina (0,61 g)
en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó 2 horas,
20 se trató con más N-acetilglicina (0,2 g) y DCC (0,45 g) y
se agitó durante 2 horas más. El sólido precipitado se sepa-
ró por filtración, y la disolución resultante se lavó suce-
sivamente con HCl N, NaHCO₃ acuoso 0,5 N, y agua. La disolu-
ción orgánica seca se evaporó, dando el éster nominal busca-
25 do (0,58 g); $[\alpha]_D^{20} + 39^\circ$ (c 0,95; CHCl₃); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃)
1796 cm⁻¹ (β -lactama), τ (CDCl₃) 4,28 (d, J 2Hz, H de C-5),
5,9-6,2 (m, CH₂NHCOCH₂) y 7,96 (s, CH₃).

Ejemplo 41

(3R,5R,Z)-2- γ -2-(acetamidoacetamido)etiliden γ -cla-
vam-3-carboxilato de sodio.

30

15117

1 Una disolución de (3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(acetamidoacetamido)etiliden $\sqrt{7}$ clavam-3-carboxilato de bencilo (0,5 g) en
 5 etanol (50 ml) se hidrogenó durante 15 min a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre paladio al 10% sobre
 carbono (0,2 g). El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró
 hasta unos 5 ml. El residuo se trató con una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,2 g) en acetato de etilo (5 ml)
 10 y después con éter (unos 50 ml). Se recogió el precipitado resultante, se lavó con éter y se secó en vacío, dando la
sal buscada (0,3 g); $[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ (c 0,98; H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1780 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O) 4,28 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,16 (s, CH₂NHCOCH₃) y 7,96 (s, CH₃).

15 Ejemplo 42

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(dicloroacetamido)etiliden $\sqrt{7}$ clavam-3-carboxilato de bencilo

Una disolución de BAC (0,58 g) y piridina (0,41 ml) en acetato de etilo (50 ml) se trató con una disolución
 20 de cloruro de dicloroacetilo (0,5 ml) en acetato de etilo (15 ml). Al cabo de 10 min. la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, NaHCO₃ acuoso 0,5 N y agua. La disolución orgánica seca se evaporó dando un aceite que se
 25 cromatografió sobre gel de sílice, dando el éster buscado (0,29 g); $[\alpha]_D^{20} + 43^\circ$ (c 0,86; CHCl₃); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1792 cm⁻¹ (β -lactama); τ (CDCl₃) 3,30 (ancho, NH), 4,10 (s, CHCl₂) y 4,30 (d, J 2Hz, H de C-5).

Ejemplo 43

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(dicloroacetamido)etiliden $\sqrt{7}$ clavam-3-carboxilato de sodio.

1 Una disolución de (3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(dicloroaceta-
 mido)etiliden $\sqrt{2}$ clavam-3-carboxilato de bencilo (0,62 g) en
 etanol (50 ml) se hidrogenó y se trató según el método des-
 crito en el Ejemplo 41, dando la sal nominal buscada (0,305
 5 g); $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (c 1,15, H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 cm⁻¹
 (β -lactama); τ (D₂O) 3,70 (s, CHCl₂) 4,23 (d, J 2Hz, H de
 C-5) y 6,03 (d, J 7Hz, CH₂NHCO).

Ejemplo 44

10 (3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(cianoacetamido)etiliden $\sqrt{2}$ clavam-
-3-carboxilato de bencilo.

Una disolución agitada de BAC (1,5 g) en acetato
 de etilo (100 ml) se trató con DCC (1,37 g) en acetato de
 etilo (50 ml) y después con ácido cianoacético (0,56 g) en
 15 acetato de etilo (50 ml). Al cabo de 45 min., se añadieron
 nuevas porciones de DCC (0,2 g) y ácido cianoacético (0,1
 g), y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. El sólido
 precipitado se separó por filtración, y la disolución
 orgánica resultante se lavó sucesivamente con HCl N, NaHCO₃
 20 acuoso 0,5 N, y agua. La disolución seca se evaporó hasta
 formar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice,
 dando el éster buscado (0,48 g); $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$ (c 0,68;
 CHCl₃), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1794 cm⁻¹ (β -lactama); τ (CDCl₃)
 3,50 (ancho, NH), 4,30 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,06 (t, J 6Hz,
 25 CH₂NHCO), y 6,69 (s, CH₂CN).

Ejemplo 45

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(cianoacetamido)etiliden $\sqrt{2}$ clavam-
-3-carboxilato de sodio.

30 Una disolución de (3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(cianoacetamido)-

1 etiliden γ -clavam-3-carboxilato de bencilo (0,35 g) en etanol (35 ml) se hidrogenó y se trató según el método descrito en el Ejemplo 41, dando la sal nominal buscada (0,23 g); $[\alpha]_D^{20} + 27^\circ$ (c 0,79, H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1778 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O) 4,27 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,10 (d, J 7Hz, CH₂NHCO).

Ejemplo 46

(3R,5R,Z)-2-[2-(metoxiacetamido)etiliden γ -clavam-3-carboxilato de bencilo.

10 Una disolución de BAC (1,5 g) en acetato de etilo (50 ml) se trató con DCC (1,05 g) en acetato de etilo (25 ml) y ácido metoxiacético (0,416 g) en acetato de etilo (25 ml). Al cabo de 45 min., la mezcla se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl N, bicarbonato de sodio acuoso 0,5 N, y agua. La disolución orgánica seca se evaporó dando un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice dando el éster nominal buscado (0,93 g); $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$ (c 1,53; CHCl₃); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1790 cm⁻¹ (β -lactama),
 15 τ (CDCl₃) 3,42 (ancho, NH), 4,33 (d, J 2Hz, H de C-5),
 20 6,16 (s, CH₂OCH₃) y 6,63 (s, OCH₃).

Ejemplo 47

(3R,5R,Z)-2-[2-(metoxiacetamido)etiliden γ -clavam-3-carboxilato de sodio.

25 Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2-(metoxiacetamido)etiliden γ -clavam-3-carboxilato de bencilo (0,67 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó y se trató según el método descrito en el Ejemplo 41, dando la sal buscada (0,465 g);
 30 $[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$ (c 1,22; H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1780 cm⁻¹

1 $(\beta$ -lactama); τ (D_2O) 4,28 (d, J 5Hz, H de C-5), 6,04 (s, CH_2OCH_3) y 6,60 (s, OCH_3).

Ejemplo 48

5 (3R,5R,Z)-2-[2-(hidroxiacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo.

Una disolución agitada de BAC (1,5 g) en acetato de etilo (100 ml) se trató con una disolución de DCC (1,07 g) en acetato de etilo (25 ml) y después con ácido glicólico (0,4 g). Al cabo de 45 min se añadieron porciones adicionales de DCC (0,6 g) y ácido glicólico (0,3 g), y la mezcla se agitó durante 40 minutos más. El sólido precipitado se separó por filtración y la disolución resultante se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, $NaHCO_3$ acuoso 0,5 N, y agua.

15 La disolución seca se evaporó hasta formar un aceite, que se cromatografió sobre gel de sílice dando el éster nominal buscado (0,21 g); $[\alpha]_D^{20} + 45^\circ$ (c 0,74; $CHCl_3$); $\nu_{m\acute{a}x}$ ($CHBr_3$) 1790 cm^{-1} (β -lactama); τ ($CDCl_3$), 3,24 (ancho, NH), 4,32 (d, J 2Hz, H de C-5), 5,99 (s, CH_2OH) y 6,34 (ancho, OH).

20

Ejemplo 49

(3R,5R,Z)-2-[2-(azidoacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo.

25 Una suspensión agitada de azidoacetato de potasio (0,723 g) en diclorometano (5 ml), que contenía N,N-dimetilformamida (4 gotas), a $0^\circ C$, se trató con una disolución de cloruro de oxalilo (0,43 ml) en diclorometano (5 ml). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La suspensión resultante se vertió en una di

30

1 solución de BAC (1,5 g) y piridina (2,04 ml) en acetato de
etilo (25 ml) a 0°C. Al cabo de 20 minutos, la mezcla se re-
partió entre HCl 0,5 N y acetato de etilo. La fase orgáni-
ca separada se lavó sucesivamente con HCl 0,1 N, NaHCO₃
5 acuoso 0,5 N, y agua. La disolución seca se evaporó, y el
residuo se cromatografió sobre gel de sílice, dando el éster
nominal buscado (0,99 g); $[\alpha]_D^{20} + 39^\circ$ (c 1,15; CHCl₃);
 $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1794 cm⁻¹ (β -lactama), τ (CDCl₃) 3,58 (ar-
cho, NH), 4,27 (d, J 2Hz, H de C-5), y 6,03 (s, CH₂N₃).

10

Ejemplo 50

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(aminoacetamido)etiliden $\sqrt{2}$ clavam-
-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(azidoetiliden $\sqrt{2}$ -
15 clavam-3-carboxilato de bencilo (0,5 g) en etanol (50 ml)
se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente
sobre paladio al 10% sobre carbono (1,3 g) durante 15 min.
El tratamiento según el método descrito en el Ejemplo 41
dió la sal nominal buscada (0,11 g); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1776 cm⁻¹
20 (β -lactama); τ (D₂O) 4,29 (d, J 2Hz, H de C-5), 6,10 (d,
J 7Hz, CH₂NHCO) y 6,50 (s, CH₂NH₂).

Ejemplo 51

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(bromoacetamido)etiliden $\sqrt{2}$ clavam-
-3-carboxilato de bencilo.

25

Una disolución agitada de BAC (1,53 g) en acetato
de etilo (50 ml) a 0°C se trató con piridina (1,03 ml) y
después con bromuro de bromoacetilo (0,45 ml). Al cabo de
10 min., la mezcla se lavó sucesivamente con HCl N, NaHCO₃
30 acuoso 0,5 N, y agua. La disolución seca se evaporó y el re

1 residuo se cromatografió sobre gel de sílice, dando el éster nominal buscado (0,87 g); $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$ (c 1,02; CHCl₃); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1796 cm⁻¹ (β -lactama); τ (CDCl₃) 3,45 (ancho, NH), 4,28 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,14 (s, CH₂Br).

5

Ejemplo 52

(3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio

10 Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2-(bromoacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo (0,45 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó y se trató según el método descrito en el Ejemplo 41, para dar la sal nominal buscada (0,28 g). Las propiedades espectrales del producto eran similares a las descritas en el Ejemplo 1.

15

Ejemplo 53

(3R,5R,Z)-2-(2-oxamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo

20 Una disolución agitada de BAC (2,0 g) en acetato de etilo (30 ml) se trató con una disolución de oxamida (0,8 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y después con DCC (1,5 g) en acetato de etilo (10 ml). Al cabo de 2 horas se añadieron nuevas porciones de oxamida (0,4 g) y DCC (0,75 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla se
25 repartió después entre agua y acetato de etilo, y se filtró. La fase orgánica separada se lavó con agua y con salmuera. La disolución seca se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, dando el éster nominal buscado (0,984 g); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1790 cm⁻¹ (β -lactama); τ (DMSC-d₆) 1,21 (t, J 6 Hz, NH), 1,97 y 2,33 (singuletes anchos,
30

15117

1 -NH₂), 4,26 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,16 (t, J 6Hz, CH₂NH).

Ejemplo 54

Acido (3R,5R,Z)-2-(2-oxamidoetiliden)clavam-3-car-
 5 boxílico

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-(2-oxamidoetiliden)-
 clavam-3-carboxilato de bencilo (0,75 g) en acetato de eti-
 lo (20 ml)-etanol (20 ml) se hidrogenó a presión atmosféri-
 ca y temperatura ambiente durante 15 minutos sobre paladio
 10 al 10% sobre carbono (0,4 g). El catalizador se separó por
 filtración a través de tierra de diatomeas, y el filtrado
 se concentró hasta unos 15 ml. El material precipitado re-
 sultante se recogió, se lavó con éter y se secó, dando el
ácido nominal buscado (0,162); ν máx (Nujol) 1792 cm⁻¹
 15 (β -lactama), τ (DMSO-d₆) 1,22 (t, J 6Hz, NH), 1,98 y 2,26
 (singuletes, NH₂), 4,29 (d, J 2Hz, H C-5) y 6,16 (t, J 6Hz,
 CH₂NH).

El filtrado de la cristalización anterior se tra-
 tó con una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,45 g)
 20 en etanol (5 ml) y la suspensión resultante se diluyó con
 éter. El sólido se recogió, se lavó y se secó para dar la
 sal de sodio del ácido buscado (0,325 g); $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$
 (c 1,07; H₂O); ν máx (Nujol) 1776 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O)
 25 4,25 (d, J 2Hz, H de C-5) y 6,02 (d, J 7Hz, CH₂NH).

Ejemplo 55

(3R,5R,Z)-2-[2-(formamidoacetamido)etiliden]cla-
 vam-3-carboxilato de bencilo.

Una disolución agitada de BAC (1,7 g) en dicloro-
 30 metano (10 ml) se trató con DCC (1,4 g) en diclorometano

1 (5 ml), y después con N-formilglicina (0,67 g) en N,N-dime-
 2 tilformamida (10 ml). Al cabo de 1 hora, se añadieron nue-
 3 vas porciones de DCC (0,35 g) y N-formilglicina (0,17 g),
 4 y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla
 5 se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo
 6 y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó
 7 y se evaporó hasta formar un aceite, que se cromatografió
 8 sobre gel de sílice, dando otro aceite. El aceite se recris-
 9 talizó a partir de acetato de etilo, produciendo el éster
 10 nominal buscado (0,948 g); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1800 cm^{-1} (β -lac-
 11 tama); τ (DMSO- d_6) 1,87 (ancho, NHCOCH_2NH), 1,89 (s, NHCHO)
 12 y 4,27 (d, J 2Hz, H de C-5).

Ejemplo 56

15 (3R,5R,Z)-2- \int 2-(formamidoacetamido)etiliden \int clav-
vam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2- \int 2-(formamidoace-
 16 tamido)etiliden \int clavam-3-carboxilato de bencilo (0,84 g)
 17 en acetato de etilo (20 ml)-etanol (20 ml) se hidrogenó y
 18 se trató según el método descrito en el Ejemplo 41, dando
 19 la sal nominal buscada (0,64 g); $\int\alpha\int_D^{20} + 37^\circ$ (c 1,14; H_2O);
 20 $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 cm^{-1} (β -lactama), τ (D_2O) 1,80 (s,
 21 NHCHO) 4,25 (d, J 2Hz, H de C-5).

Ejemplo 57

25 (3R,5R,Z)-2- \int 2-(hidroxiacetamido)etiliden \int clav-
vam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2- \int 2-(hidroxiacetami-
 26 do)etiliden \int clavam-3-carboxilato de bencilo (0,11 g) en
 27 etanol (20 ml) se hidrogenó y se trató según el método des-
 28

1 erito en el Ejemplo 41, dando la sal nominal buscada (0,07 g); $[\alpha]_D^{20} + 24^\circ$ (c 0,53, H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1776 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O) 4,26 (d, J 3Hz, H de C-5), 6,05 (d, J 7Hz CH₂NHCO) y 5,94 (CH₂OH).

5

Ejemplo 58

(3R,5R,Z)-2-[2-(bromoacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de sodio

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2-(bromoacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo (0,65 g) en acetato de etilo (20 ml)-etanol (20 ml) se hidrogenó durante 5 min. a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre paladio al 10% sobre carbono (0,325 g). El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró hasta unos 10 ml. El residuo agitado se trató con 2-etilhexanoato de sodio (0,22 g) en acetato de etilo (5 ml) y después con un exceso de éter. El precipitado resultante se recogió, se lavó y se secó dando la sal buscada (0,41 g); $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$ (c 0,9; H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1778 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O) 4,27 (d, J 3Hz, H de C-5), 6,10 (d, J 7Hz, CH₂NHCO) y 6,12 (s, CH₂Br).

20

Ejemplo 59.

Acido (3R,5R,Z)-2-[2-(aminoacetamido)etiliden]clavam-3-carboxílico.

25

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2- α -(benciloxi-carbonilamino)acetamidoetiliden]clavam-3-carboxilato de sodio (0,40 g) en agua (10 ml) se acidificó hasta pH 2 y se sometió a extracción con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se

30

1 concentraron parcialmente (hasta 9 ml) en vacío. La disolu-
ción concentrada se diluyó con etanol (3 ml) y se hidrogenó
sobre paladio sobre carbono (10%, 0,45 g) durante 1 hora.
La mezcla de reacción se sacudió con agua (5 ml) y se fil-
5 tró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó
con acetato de etilo (15 ml), la capa orgánica se desechó,
y la fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto nominal
buscado (140 mg), cuyas propiedades espectrales eran simi-
lares a las dadas en el Ejemplo 33.

10

Ejemplo 60

(3R,5R,Z)-2-(2-fenilgloxamidoetiliden)clavam-3-
-carboxilato de bencilo.

15

Una disolución de DCC (1,13 g) en tetrahidrofura-
no seco (20 ml) se añadió a una disolución de ácido fenil-
gloxílico (0,75 g) y BAC (1,44 g) en tetrahidrofurano (30
ml), y la mezcla se agitó sobre un baño de hielo-agua du-
rante 90 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concen-
tró en vacío. El residuo se cromatografió sobre una columna
20 de gel de sílice, usando acetato de etilo:éter de petróleo
(1:2) como eluyente, dando el éster nominal buscado (460 mg);
 $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1794 cm⁻¹ (β -lactama); τ (CDCl₃) 1,66 y 2,3-
2,6 (m, -COPh), 4,29 (d, J 2Hz, H de C-5) y 5,96 (t, J 7Hz,
protones de C-2').

25

Ejemplo 61

(3R,5R,Z)-2-(2-fenilgloxamidoetiliden)clavam-3-
-carboxilato de sodio.

30

Una disolución de glixilato de 4-nitrofenilo
(0,27 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió a una disolu-

15117

1 ción de ACC (0,20 g) y NaHCO_3 (85 mg) en agua (2 ml) y la
mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante
20 min. La mezcla se diluyó con salmuera (10 ml) y se lavó
5 con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos
se desecharon y la fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl
acuoso diluido. La disolución ácida se sometió a extracción
con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron
(Na_2SO_4) y se añadieron a una disolución de 2-etilhexanoato
de etilo (80 mg) en acetato de etilo. La disolución turbia
10 se concentró hasta unos 5 ml y se diluyó con éter (20 ml).
El sólido depositado se separó por filtración, dando el
compuesto nominal buscado (80 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1780 cm^{-1}
(β -lactama); τ (D_2O) 2,03 y 2,2-2,6 (m, protones de feni-
lo); 4,25 (d, J 2Hz, H de C-5) y 5,95 (d, protones de C-2').

15

Ejemplo 62

(3R,5R,Z)-2- $\sqrt{2}$ -(cloroacetamido)etiliden γ clavam-
-3-carboxilato de bencilo.

20

A una disolución agitada de BAC (1,5 g) en aceta-
to de etilo (30 ml) a 0°C , se le añadió piridina (1 ml) se-
guida de cloruro de cloroacetilo (0,475 ml). Al cabo de 10
minutos, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl
0,5 N. La fase orgánica separada se lavó sucesivamente con
HCl 0,5 N, NaHCO_3 acuoso 0,5 N, y agua. La disolución orgá-
25 nica seca se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre
gel de sílice, dando el éster nominal buscado (0,55 g);
 $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1794 cm^{-1} (β -lactama); τ (CDCl_3) 3,30 (ancho,
NH), 4,29 (d, J 3Hz, H de C-5), 5,99 (s, CH_2Cl) y 6,03 (t,
J 6Hz, CH_2NHCO).

30

Ejemplo 63

(3R,5R,Z)-2-[2-(cloroacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2-(cloroacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo (0,43 g) en acetato de etilo (35 ml)-etanol (70 ml) se hidrogenó y se trató según el método descrito en el Ejemplo 41, dando la sal nominal buscada (0,26); $[\alpha]_D^{20} + 33^\circ$ (c 0,7; H₂O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1778 cm⁻¹ (β -lactama); τ (D₂O) 4,27 (d, J 3Hz, H de C-5), 5,90 (s, CH₂Cl) y 6,07 (d, J 7Hz, CH₂NHCO).

Ejemplo 64

(3R,5R,Z)-2-[2-(tricloroacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de bencilo.

A una disolución agitada de BAC (0,94 g) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió una disolución de DCC (0,67 g) en acetato de etilo (50 ml), y después una disolución de ácido tricloroacético (0,53 g) en acetato de etilo (50 ml). Al cabo de 45 minutos la mezcla se filtró, y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, NaHCO₃ 0,5 N, y agua. La disolución orgánica seca se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílica, dando el éster nominal buscado (0,54 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 1794 cm⁻¹ (β -lactama); τ (CDCl₃) 3,13 (ancho, NH), 4,29 (d, J 3Hz, H de C-5) y 6,00 (t, J 6Hz, CH₂NHCO).

Ejemplo 65

(3R,5R,Z)-2-[2-(tricloroacetamido)etiliden]clavam-3-carboxilato de sodio.

Una disolución de (3R,5R,Z)-2-[2-(tricloroaceta-

30

15117

1 mido)etiliden 7clavam-3-carboxilato de bencilo (0,43 g) en
 acetato de etilo (35 ml)-etanol (70 ml) se hidrogenó y se
 trató según el método descrito en el Ejemplo 41, para dar
 la sal buscada (0,11 g); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1782 cm^{-1} (β -lacta-
 5 ma); τ (D_2O) 4,25 (H de C-5) y 6,05 (d, J 6Hz, CH_2NHCO).

Ejemplo 66

(3R,5R,Z)-2- {2-[(metiltio)acetamido 7etiliden] -
 clavam-3-carboxilato de bencilo.

10 Una suspensión de (metiltio)acetato de potasio
 (0,158 g) en cloruro de metileno (10 ml), que contenía N,N-
 -dimetilformamida (3 gotas) a 0°C , se trató con una disolu-
 ción de cloruro de oxalilo (0,95 ml) en cloruro de metileno
 (5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se
 15 añadió lentamente a una disolución de BAC (0,3 g) y piridi-
 na (0,16 ml) en acetato de etilo (20 ml) a 0°C . La mezcla
 se agitó durante 15 min. y después se repartió entre HCl
 0,5 N y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó
 sucesivamente con HCl 0,5 N, NaHCO_3 acuoso 0,5 N, y agua.
 20 La disolución orgánica seca se evaporó dando un aceite que
 se solidificó por trituración con éter. El sólido se reco-
 gió, se lavó y se secó, dando el éster nominal buscado (0,26
 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1794 cm^{-1} (β -lactama); τ (CDCl_3) 3,06
 (ancho, NH), 4,29 (d, J 3Hz, H de C-5), 6,03 (t, J 7Hz,
 25 CH_2NHCO), 6,83 (s, CH_2SCH_3) y 7,92 (s, SCH_3).

Ejemplo 67

(3R,5R,Z)-2- {2-[(metiltio)acetamido 7etiliden] -
 clavam-3-carboxilato de sodio.

30

Una disolución de (3R,5R,Z)-2- {2-[(metiltio)ace-

1 etamido } etiliden } clavam-3-carboxilato de bencilo (0,28 g)
 en etanol (50 ml) se hidrogenó durante 45 min. a presión
 atmosférica y temperatura ambiente sobre paladio al 10% so-
 5 bre carbono (1,47 g). El catalizador se separó por filtra-
 ción a través de tierra de diatomeas y el filtrado se con-
 centró hasta unos 10 ml. El residuo se agitó y se trató con
 una disolución de 2-etilhexanoato de sodio (0,1 g) en ace-
 tato de etilo (5 ml) y después con un exceso de éter. El
 precipitado resultante se recogió, se lavó y se secó, dan-
 10 do la sal nominal buscada (0,115 g); $[\alpha]_D^{20} + 27^\circ$ (c 1,2;
 H_2O); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1780 cm^{-1} (β -lactama); τ (D_2O) 4,26
 (d, J 3Hz, H de C-5), 6,10 (d, J 7Hz, CH_2NHCO), 6,80 (s,
 CH_2SCH_3) y 7,91 (s, CH_3).

15 Ejemplo 68

(3R,5R,Z)-2-(2-propionamidoetiliden)clavam-3-car-
boxilato de sodio

A una disolución de BAC (0,5 g) en acetato de etil
 lo (15 ml) se le añadió DCC (0,36 g) en acetato de etilo
 20 (5 ml), y después ácido acrílico (0,13 ml) en acetato de
 etilo (5 ml). Al cabo de 30 min. la mezcla se filtró, y el
 filtrado se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, $NaHCO_3$ acuoso
 0,5 N y agua. La disolución orgánica seca se evaporó, y el
 residuo se cromatografió sobre gel de sílice, dando (3R,5R,
 25 Z)-2-(2-acrilamidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo
 (0,11 g). Este material se disolvió en etanol (15 ml) y des-
 pués se hidrogenó y se trató según el método descrito en el
 Ejemplo 41, dando la sal nominal buscada (0,03 g); $\nu_{\text{máx}}$
 (Nujol) 1780 cm^{-1} (β -lactama); τ (D_2O) 4,26 (d, J 2Hz, H
 30 de C-5), 6,12 (d, J 7Hz, CH_2NHCO), 7,75 (cuartete, J 8Hz,

1 -CH₂CH₃) y 8,89 (t, J 8Hz, CH₂CH₃).

Ejemplos A-F

5 En los ejemplos A, B, D y E se usa ácido (3R,5R,
Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxílico en forma de
gránulos compactos que contienen 1% en peso/peso de estearato
de magnesio, que se preparan como sigue:

10 Se mezcla ácido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)-
clavam-3-carboxílico con 1% de estearato de magnesio, y se
preparan placas para comprimidos en una máquina de formación
de comprimidos, por compresión directa. Se deshacen las pla-
cas a través de una serie de tamices (malla de 2.000, 1.680,
1.190 y 841 micras) sobre un granulador giratorio, para pro-
ducir gránulos densificados de alta fluidez con una densi-
15 dad aparente de alrededor de 0,7 g/ml (método según normas
Británicas).

Pueden prepararse de modo similar gránulos de
trihidrato de amoxicilina (usados en el Ejemplo B) y gránu-
los de trihidrato de ampicilina (usados en el Ejemplo E).

20

Ejemplos A y B.

Fórmula por comprimido

Ejemplo A

25 Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)-
clavam-3-carboxílico densificado que con-
tiene 1% de estearato de magnesio 252,5 mg
Empicol LZ 3,5 mg
Explotab 7,0 mg
Avicel pH 101, hasta un peso del núcleo
30 del comprimido de 350,0 mg

1	<u>Ejemplo B</u>	
	Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)- clavam-3-carboxílico densificado que contiene 1% de estearato de magnesio	252,5 mg
5	Gránulos densificados de trihidrato de amoxicilina que contienen 1% de es- tearato de magnesio, igual a 250 mg de amoxicilina (aprox.)	300,0 mg
	Explotab	12,5 mg
10	Emcompress, hasta un peso del núcleo del comprimido de	650,0 mg

Método de preparación

15 Se mezclan los gránulos con el resto de los exci-
pientes, y se comprime la mezcla en una máquina de comprimi-
dos, usando troqueles normales o cóncavos profundos de diá-
metro apropiado (9-12 mm).

Ejemplo C

20 Se densifica ácido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetili-
den)clavam-3-carboxílico mezclándolo con alrededor de 2% de
almidón en pasta y granulándolo. Después se secan los gránu-
los y se hacen pasar a través de un granulador giratorio
usando tamices de malla de 2.000, 1.680, 1.190 u 841 micras
25 para producir gránulos densificados de fácil fluidez.

Fórmula por comprimido

30 Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetili-
den)clavam-3-carboxílico densifica-
do que contiene alrededor de 2% de
almidón en pasta (aprox.) 255,0 mg

1	Lactosa	75,0 mg
	Explotab	7,5 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg
	Maiz de almidón (seco) hasta un peso	
5	del núcleo del comprimido de	350,0 mg

Método de preparación

Se mezclan los gránulos con el resto de los excipientes y se comprime la mezcla en una tableta de fabricación de comprimidos, usando troqueles normales o cóncavos profundos de diámetro apropiado (9-12 mm).

Ejemplos D y E

Fórmula por cápsula

15	<u>Ejemplo D</u>	
	Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxilato densificado que contiene 1% de estearato de magnesio	252,5 mg
20	Explotab	4,5 mg
	Aerosil 200	2,0 mg

Ejemplo E

25	Acido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-3-carboxílico densificado que contiene 1% de estearato de magnesio	252,5 mg
30	Gránulos densificados de trihidrato de ampicilina que contienen 1% de estearato de magnesio, igual a 250 mg	

1	de ampicilina	(aprox.)	300,0 mg
	Explotab		10,0 mg
	Aerosil 200		5,0 mg

5 Método de preparación

Se mezclan los gránulos y excipientes y se introduce la mezcla en cápsulas duras de gelatina de tamaño 2 (Ejemplo D) o tamaño 0 (Ejemplo E), cápsulas que son del tipo de cierre por ajuste de una mitad en otra, en una máquina automática de llenado de cápsulas.

10 Ejemplo F

Polvo seco para inyección

15 Se mezcla (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)clavam-
-3-carboxilato de sodio estéril (1 parte) íntimamente, en
condiciones asépticas, con cefalozin sodio estéril (1 parte).
Se introduce la mezcla estéril, asépticamente, en ampollas
de vidrio, bajo una atmósfera de nitrógeno estéril, de modo
que cada ampolla contenga 500 mg de cada antibiótico. Se
20 cierran los viales usando discos o tapones de caucho fijados
por anillos obturadores de aluminio, impidiendo así el in-
tercambio gaseoso o la entrada de microorganismos. Se cons-
tituye el producto disolviéndolo en agua para inyecciones
un poco antes de la administración. Pueden usarse otros ex-
25 cipientes estériles adecuados en lugar de agua para inyeccio-
nes.

30 El Empicol LZ es lauril sulfato de sodio, obte-
nible de Marchon Ltd.; Explotab es glicolato de almidón y
sodio obtenible de la Greeff Fine Chemicals Ltd., Croydon,
Surrey, Inglaterra; el Avicel pH 101 es celulosa microcris-

1 -talina, obtenible de la FMC Corporation, EE.UU.; y el
Emcompress es dihidrato de fosfato dicálcico NF.

5

10

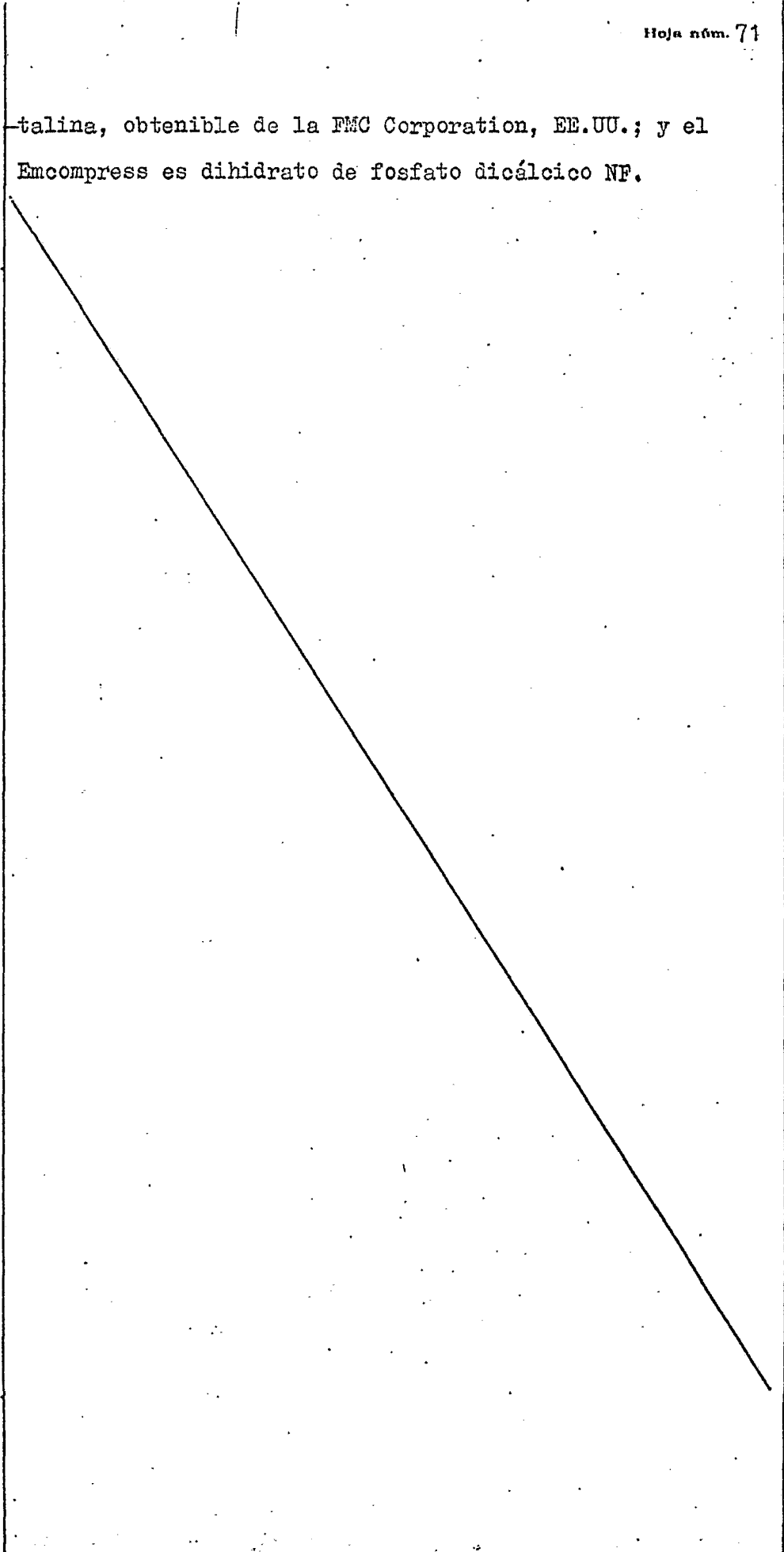
15

20

25

30

15117



1

5

REIVINDICACIONES

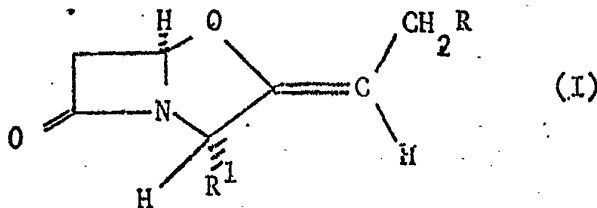
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados del ácido acilamino-clavulánico de la fórmula (I)

20



25

donde R es un grupo monoacilamino o un grupo diacilamino cíclico, cuyos grupos acilo están unidos formando con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, y R¹ es un grupo carboxilo o carboxilo esterificado, y las formas de sal de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R es un grupo -NH₂ con un agente acilante.

30

12088

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R representa un grupo monoacilamino.

1 3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que R¹ representa un grupo carboxilo esterificado derivado de un alcohol alifático o aralifático, un fenol o un estannanol.

5 4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a o la reivindicación 3^a, en el que R¹ representa un grupo carboxilo esterificado -COOR⁷, donde R⁷ representa un grupo alcohilo o alquenilo de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aralcohilo que tiene hasta 20 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, o un grupo cicloalcohilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos en el sistema de anillo, o un grupo estannilo que tiene hasta
10 24 átomos de carbono.

15 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que -COOR⁷ es un grupo éstermetabólicamente lábil.

20 6^a.- Un procedimiento según la reivindicación 3^a, o la reivindicación 4^a, en el que R⁷ es un grupo difenilmetilo, un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido por un grupo *o*- ó *p*-nitro, *p*-metoxilo ó *p*-metilo.

7^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que R⁷ representa un grupo bencilo, metilo o acetoximetilo,

25 8^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R representa un grupo monoacilamino derivado de un ácido carboxílico o tiocarboxílico o un ácido sulfónico.

30 9^a.- Un procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que R representa el grupo -NR²R³, donde R² represen-

1 ta un grupo $-\text{CYR}^4$, $-\text{CY.ZR}^6$ ó $-\text{CYNR}^4\text{R}^5$, en el que Y y Z,
que pueden ser iguales o diferentes, son oxígeno o azufre,
5 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ó $-\text{SO}_2\text{R}^6$, donde R^4 y R^5 , que pueden ser iguales
o diferentes, representan hidrógeno o grupos alifáticos,
aralifáticos, cicloalifáticos, arilo, o heterocíclicos uni-
dos a un C, ó R^5 , juntamente con R^4 y el átomo de nitróge-
no al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, y
 R^6 es como se ha definido para R^4 excepto hidrógeno, y R^3
es un átomo de hidrógeno.

10 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª,
en el que R^4 , R^5 y R^6 representan individualmente, o bien
un grupo alcohilo o alquenilo recto o ramificado, sustituí-
do o no sustituido, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
grupo que está opcionalmente sustituido por uno o más áto-
15 mos de halógeno o grupos alcoxi, ariloxi, aciloxi, ciano,
acilo, carboxilo, carboxilo protegido, amino, amino prote-
gido, hidroxilo, hidroxilo protegido, tiol, tiol protegido
o cicloalquenilo; o un grupo arilmetilo que tiene hasta
10 átomos de carbono, incluyendo los sustituyentes opciona-
les sobre el grupo metileno del grupo arilmetilo, cuando el
20 grupo arilo es fenilo, los grupos amino, carboxilo o hidro-
xilo y sus formas protegidas, incluyendo los sustituyentes
opcionales, sobre el grupo arilo cuando este grupo es un
grupo fenilo, un grupo p-hidroxilo y un grupo m-sulfonami-
do, e incluyendo los sustituyentes opcionales, cuando el
25 grupo arilo es un grupo arilo heterocíclico, un grupo al-
cohilo inferior; o un grupo arilo que tiene hasta 10 áto-
mos de carbono, estando tal grupo arilo opcionalmente sus-
tituido por un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi
o alcohilo; o un grupo cicloalcohilo que contiene no más
30 de 10 átomos de carbono; o bien R^4 y R^5 , juntamente con el
12088

1 átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
heterocíclico que contiene de 5 a 7 miembros en el anillo
y que contiene opcionalmente nitrógeno, oxígeno o azufre
como heteroátomos adicionales, y que lleva uno o más grupos
5 alcohol como sustituyentes opcionales.

11^a.-- Un procedimiento según la reivindicación
9^a, en el que si R^2 es un grupo $-CYR^4$, Y es un átomo de
azufre u oxígeno y R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo
alcohol de C1 a C4; un grupo alcohol de C1 a C4 sustitui-
do por 1-3 átomos de halógeno, o un grupo ciano, azido,
10 hidroxilo, alcoxi de C1 a C4, alcanciloxi de C2 a C4, alco-
hilitio de C1 a C4 (que puede estar sustituido por 1 a 3
átomos de halógeno), fenoxi, amino, alcancilamino de C1
a C4, amino protegido, carboxilo o carboxilo protegido;
15 un grupo alquenilo de C2 a C4; un grupo bencilo, un grupo
bencilo sustituido en la posición α por un grupo azido,
carboxilo, carboxilo protegido, hidroxilo, hidroxilo pro-
tegido, amino o amino protegido, y/o sustituido en el anillo
de fenilo por un grupo hidroxilo; un grupo fenilo o
20 piridilo; o un grupo metilo sustituido por un anillo hete-
rocíclico aromático de 5 a 7 miembros unido a un átomo de
carbono en el que los heteroátomos están seleccionados de
átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o si R^2 es un grupo
 $-CY.ZR^6$, Y y Z son átomos de oxígeno y R^6 es un grupo al-
25 cohilo de C1 a C4 o bencilo, o, si R^2 es un grupo $-CYNR^4R^5$,
Y es oxígeno o azufre, y uno de R^4 y R^5 es un átomo de
hidrógeno, siendo el otro un átomo de hidrógeno o un gru-
po alcohol de C1 a C4, un grupo fenilo, o un anillo hete-
rocíclico de 5-7 miembros, saturado o insaturado, unido a
un átomo de carbono, en el que los heteroátomos están selec-

1 -cionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, o, si
R² es un grupo -SO₂R⁶, R⁶ es un grupo alcohilo de C1 a C4, o
o un grupo fenilo, o un grupo fenilo sustituido por un
grupo metilo, o, si R² es un grupo -SO₂NR⁴R⁵, R⁴ y R⁵, que
5 pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno
o grupos alcohilo de C1 a C4.

12^a.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1^a y 3^a-9^a, en el que R representa un gru-
po diacilamino -NR²R³, donde R² y R³, juntamente con el
10 átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo
heterocíclico en el que el átomo de nitrógeno está unido
a dos grupos acilo.

13^a.- Un procedimiento según la reivindicación
12^a, en el que R² y R³ forman un anillo que tiene de 5 a
15 7 miembros en el anillo, condensado opcionalmente con otro
anillo.

14^a.- Un procedimiento según la reivindicación 7^a,
en el que R representa el grupo -NHCO.CONR⁴R⁵ ó -NHCO.COOR⁴,
donde R⁴ y R⁵ son como se han definido en la reivindicación
20 8^a.

15^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
en el que R es un grupo acetamido, fenilureido, benzamido,
feniltioureido o tosilamido, y R¹ representa un grupo carbo-
xilo, o sus sales.

16^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
en el que R es un grupo formamido, tiobenzamido, metiltio-
ureido, etilureido, tetrahidropiran-2'-ilureido, metoxicar-
bonilamino, etoxicarbonilamino, metanosulfonamido o ftali-
mido, y R¹ representa un grupo carboxilo o sus sales.

17^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a.

1 -en el que R es un grupo bromoacetamido, cloroacetamido, di-
cloroacetamido, trifluoroacetamido, tricloroacetamido, cian-
oacetamido, azidoacetamido, acetoxiacetamido, hidroxia-
tamido, metoxiacetamido (metiltio)acetamido, (trifluorome-
5 tiltio)-acetamido, fenoxiacetamido, aminoacetamido, benci-
loxycarbonilaminoacetamido, (N-formilamino)acetamido, (N-
-acetilamino)-acetamido, propionilamino, 3-(4-metoxibencil-
carbonil)-propionilamino, 3-carboxipropionilamino, acriloi-
lamino, butirilamino, isobutirilamino, 3-etoxipropionila-
10 mino, fenilacetamido, 2-azido-2-fenilacetamido, 2-amino-2-
-fenilacetamido, 2-hidroxi-2-fenilacetamido, 2-formiloxi-
-2-fenilacetamido, 2-(benciloxycarbonil)-2-fenilacetamido,
2-carboxi-2-fenilacetamido, 2-(benciloxycarbonilamino)-2-
-fenilacetamido, (4-hidroxifenil)acetamido, tien-2-ilace-
15 tamido, tien-3-ilacetamido, fur-2-ilacetamido, pirid-4-
-ilacetamido, pirid-2-il-carbonilamino, pirid-3-ilcarboni-
lamino, pirid-4-ilcarbonilamino, succinimido, maleimido,
oxamido, fenilglioxamido, ureido, metilureido, tien-2-ilu-
reido, pirid-3-ilureido, tioureido, fenilsulfonamido, dime-
20 tilsulfamoilamino o metilsulfamoilamino, y R¹ es un grupo
carboxilo o sus sales.

18^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
en el que se prepara un compuesto de fórmula (I) que es
ácido (3R,5R,Z)-2-(2-formamidoetiliden)-clavam-3-carboxíli-
25 co o una sal del mismo.

19^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
en el que se prepara un compuesto de fórmula (I) que es áci-
do (3R,5R,Z)-2-(2-acetamidoetiliden)-clavam-3-carboxílico
o una sal del mismo.

20^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,

1 -en el que se prepara un compuesto de fórmula (I) que es ácido (3R,5R, Z)-2-(2-fenilureidoetiliden)-clavam-3-carboxílico o una sal del mismo.

5 21^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 2^a y 8^a a 20^a, en el que las sales son las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio o bases orgánicas.

10 22^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 2^a y 8^a a 21^a, en el que las sales son las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio.

15 23^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto preparado es una sal de adición de ácido o forma zwitteriónica de un compuesto de fórmula (I) en el que R contiene un grupo básico.

20 24^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 23^a, en el que el agente acilante tiene la fórmula R²X, donde R² es como se ha definido en la reivindicación 9^a y X es un sustituyente desplazable.

25 25^a.- Un procedimiento según la reivindicación 24^a, en el que X representa un átomo de halógeno, un grupo O-acilo, un grupo O-hidrocarbilo o un grupo hidroxilo.

26^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 25^a, en el que el agente acilante es un halogenuro de acilo carboxílico o tiocarboxílico; un halogenuro de carbamoilo; un halogenuro de tiocarbamoilo; un halogenuro de sulfonilo o éster de haloformilo; un anhídrido de acilo carboxílico o tiocarboxílico; un ácido carboxílico, tiocarboxílico o sulfónico en presencia de un agente de copulación; un éster activo de un ácido carboxí-

1 lico, tiocarboxílico o sulfónico; un ceteno, sulfeno, isocianato, isotiocianato o una imida activada.

27^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 26^a, en el que se forma un derivado
5 activado de la amina de origen antes de la acilación.

28^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 14^a, en el que un producto ácido formado en la reacción se esterifica para obtener un compues-
10 ti de fórmula (I) en el que R¹ es un grupo carboxilo esterificado.

29^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 27^a, en el que un producto de éster inicialmente formado se somete a una desesterificación, se
15 guida de formación de sal si se desea.

30^a.— Un procedimiento según la reivindicación 29^a, en el que el éster formado inicialmente es un éster de arilmetilo y la desesterificación se efectúa por reduc-
20 ción catalítica.

31^a.— Un procedimiento según la reivindicación 29^a, en el que el éster formado inicialmente es un éster de arilmetilo, y la desesterificación se efectúa por medio de una reducción por disolución de metal.

32^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27^a a 31^a, en el que la imida activada
25 tiene la fórmula R²R³N.CYR⁸, donde R² y R³ juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico en el que el nitrógeno está unido a dos grupos carbonilos, Y representa oxígeno o azufre, y R⁸ representa un grupo R⁴ ó ZR⁶, donde Z, R⁴ y R⁶ tienen los sig-
30 nificados dados en la reivindicación 9^a.

1 33ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 32ª, en el que la acilación se efectúa en presencia de un óxido de bis-trialcohol-estaño.

5 34ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula (I) producido inicialmente contiene un átomo o un grupo reducible, y posteriormente se somete a reducción.

10 35ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula (I) producido inicialmente contiene en el grupo R un grupo hidroxilo, tiol, amino o carboxilo protegidos, y después se somete a desprotección.

15 36ª.- Un procedimiento de preparación de derivados del ácido acilamino-clavulánico.

 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

 Esta Memoria consta de ochenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

P.A.

16. AGO. 1978

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

25

30
12088

jga