

20 NOV. 1978

|       |                       |       |
|-------|-----------------------|-------|
| 19 ES | 11 NUMERO             | 10 A1 |
| 21    | <b>463974</b>         |       |
| 22    | FECHA DE PRESENTACION |       |
|       | 8.11.77               |       |



ESPAÑA

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

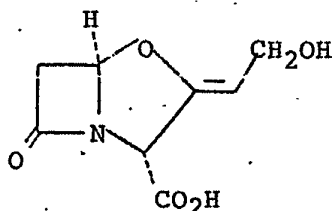
**PATENTE DE INVENCION**

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE DE INVENCION Nº 452.361 DEL 13.10.75

|   |                                |                                      |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |                                |                                      |
| 31 NUMERO   | 32 FECHA                       | 33 PAIS                              |
| 41887/75  | 13.10.75                       | Gran Bretaña                         |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|   | C07D/A01K                      |                                      |
| 54 TITULO DE LA INVENCION   |                                |                                      |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CLAVULANICO.         |                                |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)  |                                |                                      |
| BEECHAM GROUP LIMITED.  |                                |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |                                |                                      |
| Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex - Gran Bretaña                     |                                |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)  |                                |                                      |
| Roger John Ponsford; Thomas Trefor Howarth e Irene Stirling, de nacionalidad británica. |                                |                                      |
| 73 TITULAR (ES)   |                                |                                      |
|   |                                |                                      |
| 74 REPRESENTANTE  |                                |                                      |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.   |                                |                                      |

1            Esta invención se refiere a agentes antibacterianos  
que también poseen actividad inhibitoria de la  $\beta$ -lactamasa,  
a su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los  
contienen.

5            En la patente belga 827.926 se describen, entre otros,  
el ácido clavulánico que es el compuesto de fórmula (1):

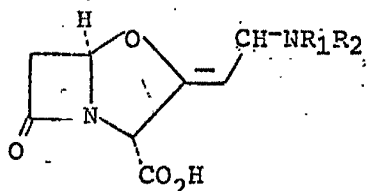


10

y sus sales y ésteres. Se ha demostrado que el ácido clavulá-  
nico es un útil agente antibacteriano que posee propiedades  
inhibidoras de la  $\beta$ -lactamasa que le permiten aumentar la  
15            eficacia antibacteriana de las penicilinas y de las cefalos-  
porinas contra muchas bacterias Gram-negativas y Gram-posi-  
tivas. Ahora hemos descubierto otro grupo de compuestos que  
presentan actividad antibacteriana e inhibidora de la  $\beta$ -lac-  
tamasa pero que tienen un espectro de actividad diferente de  
20            la del ácido clavulánico y sus sales.

20

Esta invención proporciona compuestos de fórmula (II):



25

1 y sales y ésteres del mismo, donde  $R_1$  es un grupo orgánico  
inerte de hasta 14 átomos de carbono y  $R_2$  es un grupo orgá-  
nico inerte de hasta 16 átomos de carbono, conteniendo el  
grupo  $NR_1R_2$  hasta 22 átomos de carbono.

5 En el sentido utilizado aquí, el término "grupo  
orgánico inerte" significa cualquier grupo que es por sí  
mismo estable y que no contiene ningún grupo funcional que  
produzca la ruptura del anillo de  $\beta$ -lactama del compuesto  
de fórmula (II). Estos grupos no incluyen los grupos alta-  
mente aceptores de electrones situados de forma que impida  
10 que la amina de fórmula (III)



sea suficientemente básica para formar una sal del grupo  
carboxilo del compuesto de fórmula (I) ni contienen sustitu-  
yentes que hagan inestable a la amina de fórmula (III). Nor-  
malmente  $R_1$  y  $R_2$  son tales que el ácido conjugado de la ami-  
na de fórmula  $H_2NR_1R_2$  tiene un pKa de 7,0 a 11,2 y preferi-  
blemente un pKa de 8 a 10.

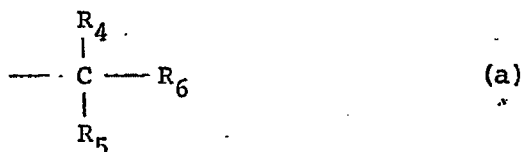
Más adecuadamente,  $R_1$  no contiene más de 8 átomos  
20 de carbono. Más adecuadamente,  $R_2$  no contiene más de 14  
átomos de carbono. En el caso más adecuado, el grupo  $NR_1R_2$   
no contiene más de 16 átomos de carbono.

Los valores adecuados de  $R_1$  son grupos hidrocarburo  
(como alquilo, alquenilo, fenilalquilo, fenilalquenilo o si-  
25 milares), opcionalmente sustituidos inertemente con halógeno,

1 OH, OR<sub>3</sub>, OCO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, SR<sub>3</sub>, COR<sub>3</sub> o similares, donde R<sub>3</sub> es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono.

Un grupo de valores especialmente adecuados para R<sub>1</sub> es el de subfórmula (a):

5



donde R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>6</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

10

Más adecuadamente, R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno. Más adecuadamente, R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno.

En el sentido utilizado aquí, el término "grupo fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con halógeno, OH, OR<sub>7</sub>, OCOR<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o COR<sub>7</sub>, donde R<sub>7</sub> es un grupo hidrocarburo de hasta 7 átomos de carbono y más adecuadamente el término significa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> o hidroxilo.

15

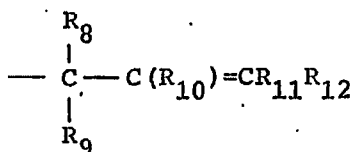
20

Son grupos especialmente adecuados de subfórmula (a) los grupos bencilo, metoxibencilo y clorobencilo, especialmente el grupo bencilo.

Otro grupo de valores especialmente adecuados para R<sub>1</sub> es el del subfórmula (b):

25

1



5

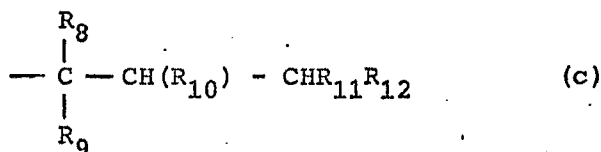
donde cada uno de los grupos  $R_8$  a  $R_{11}$  es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_{12}$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno.

10

Más adecuadamente, cada uno de los grupos  $R_8$  a  $R_{11}$  es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más adecuadamente, cada uno de los grupos  $R_9$  a  $R_{11}$  es independientemente un átomo de hidrógeno. Más adecuadamente,  $R_{12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .

Todavía otro grupo especialmente adecuado de valores para  $R_1$  es el de subfórmula (c)

15



donde  $R_8$  a  $R_{12}$  son los definidos en relación con la subfórmula (b).

20

Son grupos  $R_2$  especialmente adecuados los de subfórmulas (a), (b) y (c) anteriormente descritos como adecuados para  $R_1$ . No es necesario que el grupo  $R_2$  tenga el mismo significado que el grupo  $R_1$  pero algunas veces es conveniente que lo tenga.

25

Otros grupos  $R_2$  especialmente adecuados son los de

1 subfórmulas (d):



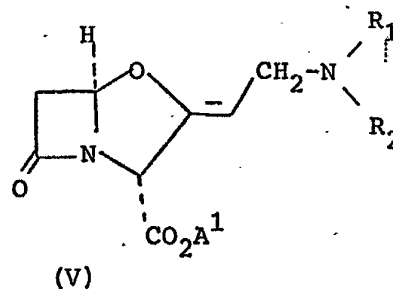
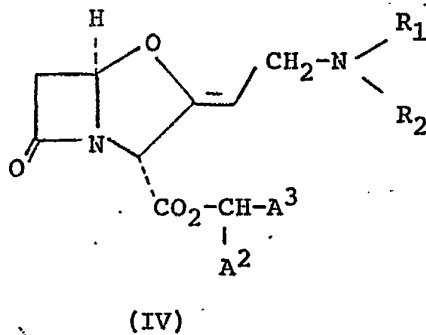
donde  $\text{R}_{13}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$   
y  $\text{R}_{14}$  es un grupo alquilo de 1 a 14 átomos de carbono,  
5 opcionalmente sustituido con OH,  $\text{OR}_{15}$ ,  $\text{OCOR}_{15}$  o  $\text{COR}_{15}$ , donde  
 $\text{R}_{15}$  es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono.

Cuando  $\text{R}_{13}$  es un átomo de hidrógeno, se prefiere  
que  $\text{R}_{14}$  no sea un grupo metilo.

10 Son grupos especialmente adecuados de subfórmulas  
(d) los grupos isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo,  
etilo, 2-acetoxietilo, 2-metoxietilo y similares.

Los ésteres adecuados de la fórmula son los de fórmulas (IV) y (V):

15



25

y sus sales de adición de ácido, donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son los defi-

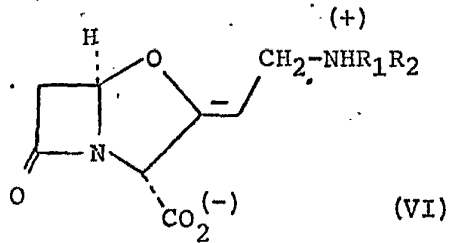
1        nidos en relación con la fórmula (II) y  $A^1$  es un grupo alqui-  
lo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con  
halógeno o un grupo de fórmula  $OA^4$ ,  $OCOA^4$ ,  $SA^4$ ,  $SO_2A^4$ , donde  
 $A^4$  es un grupo hidrocarburo de hasta 6 átomos de carbono;  
5         $A^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 4 áto-  
mos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con  
halógeno o con un grupo  $A^5$  u  $OA^5$ , donde  $A^5$  es un grupo alqui-  
lo de hasta 6 átomos de carbono y  $A^3$  es un grupo fenilo opcio-  
nalmente sustituido con halógeno o con un grupo  $A^5$  u  $OA^5$ ,  
10        donde  $A^5$  es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono.

Las sales de adición de ácido adecuadas son las for-  
madas con ácidos farmacéuticamente aceptables que son conoci-  
dos por ser adecuados para la formación de sales con los és-  
teres de penicilinas o de cefalosporinas que contienen un gru-  
15        po básico.

Otro grupo adecuado de ésteres son los fácilmente hi-  
drolizables in vivo. En la patente belga n° 827.926 se descri-  
ben estos ésteres hidrolizables in vivo. Los ésteres hidroli-  
zables in vivo adecuados son los ésteres ftalidílico, acetoxi-  
20        metílico, pivaloiloximetílico,  $\alpha$ -acetoxietílico, etoxicarbonil-  
oximetílico,  $\alpha$ -etoxicarboniloxietílico y similares.

Cuando no están esterificados, los compuestos de es-  
ta invención son salificados normalmente. Estas sales son pre-  
feriblemente sales zwitteriónicas de fórmula (VI):  
25

1



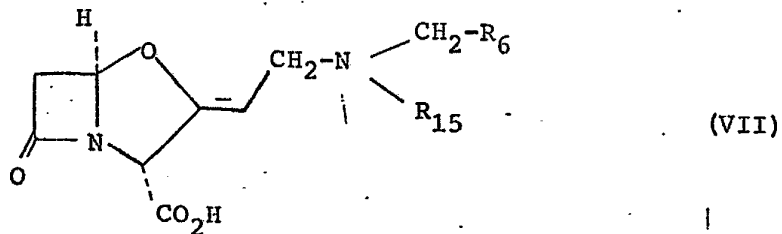
5

Otras sales de los compuestos de fórmula (II) son las formadas con iones salificantes farmacéuticamente aceptables como los descritos en la patente belga n° 827.920 y también las formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas otras sales no constituyen una característica preferida de la invención.

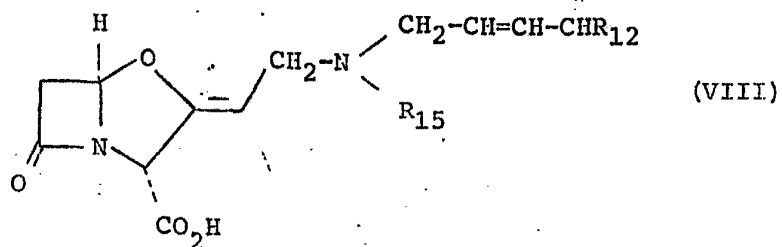
10

De las afirmaciones anteriores se deduce que ciertos compuestos especialmente adecuados de esta invención son los de fórmulas (VII)-(IX):

15

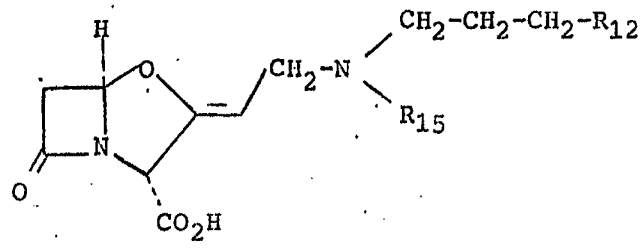


20



25

1



(IX)

5

y sus ésteres hidrolizables in vivo, donde  $R_6$  y  $R_{12}$  son los descritos en relación con las subfórmulas (a), (b) y (c) y  $R_{15}$  es un grupo  $CH_2R_6$ ,  $CH_2CH=CHR_{12}$ ,  $CH_2-CH_2-CH_2-R_{12}$  o  $CHR_{13}R_{14}$ , donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son los definidos en relación con la subfórmula (d).

10

Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser especialmente eficaces en la inhibición de las  $\beta$ -lactamasas producidas por las bacterias Gram-positivas. Los compuestos de fórmulas (VII) y (IX) se consideran útiles por su amplio espectro de inhibición de la  $\beta$ -lactamasa.

15

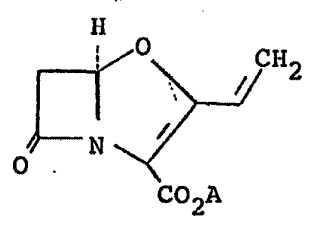
Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) y sus sales y ésteres, cuyo procedimiento comprende la reacción de una amina de fórmula (III)

20



donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos en relación con la fórmula (II), y un compuesto de fórmula (X):

25

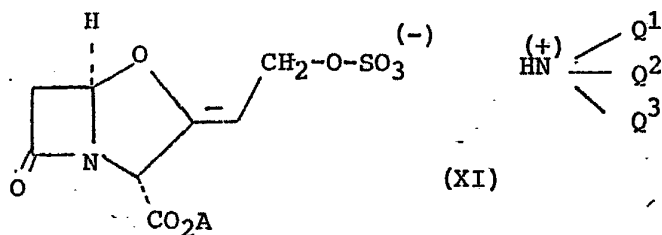


(X)

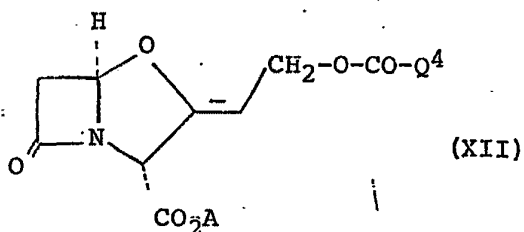
1 donde  $\text{CO}_2\text{A}$  es un grupo éster. y después, si se desea, conver-  
sión del compuesto así formado en el correspondiente ácido  
5 carboxílico o sal.

El dieno de fórmula (X) puede formarse antes de la  
reacción con la amina de fórmula (III) o puede prepararse  
in situ. Los métodos adecuados de preparación del dieno  
in situ son el desplazamiento del radical sulfato o carboxi-  
lato de un compuesto de fórmula (XI) o (XII):

10



15



20

donde A es el definido en relación con la fórmula (X),  $\text{Q}^1$ ,  
 $\text{Q}^2$  y  $\text{Q}^3$  son grupos tales que  $\text{NQ}^1\text{Q}^2\text{Q}^3$  es una amina terciaria  
y  $\text{Q}^4$  es un grupo orgánico.

25

Adecuadamente, la reacción de la amina de fórmula  
(III) con el compuesto de fórmula (X), (XI) o (XII) tendrá  
lugar en un disolvente aprótico como acetonitrilo, dimetilfor

1 mamida u otro disolvente similar, a una temperatura no extre-  
ma, por ejemplo entre  $-10^{\circ}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , más habitualmente entre  
 $-5^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$  y convenientemente dentro del intervalo de  $0^{\circ}$  a  
20°.

5 Adecuadamente, uno o más de los grupos  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$   
es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo o etilo.

Adecuadamente  $Q^4$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo,  
diclorometilo o similar.

10 Frecuentemente es ventajoso utilizar el éster diéni-  
co previamente formado de fórmula (X) en lugar de generarlo  
in situ.

15 Cuando se emplea un compuesto de fórmula (XI) o (XII)  
en el procedimiento de esta invención, puede tener lugar un  
cierto grado de desplazamiento directo del grupo saliente por  
la amina pero se cree que en general la mayor parte y posible-  
mente la totalidad del compuesto deseado se produce a través  
del dieno.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento  
para la preparación de ácidos de fórmula (II) y carboxilatos  
de los mismos, cuyo procedimiento comprende la desesterifica-  
ción de un éster correspondiente del compuesto de fórmula  
(II) y, si se desea, simultánea o subsiguientemente, la sali-  
ficación del grupo carboxilo.

25 La desesterificación puede realizarse por métodos  
suaves convencionales como hidrogenación o hidrólisis básica

1 suave.

Los ésteres hidrogenolizables adecuados de los compuestos de fórmula (XI) son los ésteres bencílicos y similares. Estos ésteres pueden ser escindidos por hidrogenación  
5 empleando una presión baja o media de hidrógeno, por ejemplo alrededor de una atmósfera, a la temperatura aproximadamente ambiente, por ejemplo alrededor de 12-20°C, en un disolvente inerte convencional, por ejemplo etanol.

Si hay presente una base, puede formarse una sal  
10 básica. Normalmente no hay presente ninguna base y se forma la sal zwitteriónica.

Los ésteres hidrolizables por las bases adecuados son los ésteres acetoximetílico, ftalidílico y similares que experimentan hidrólisis cuando se mantienen en un medio acuoso a un pH de 7 a 8,5. Estas reacciones pueden producirse rápidamente, por ejemplo en 10-60 minutos. En el caso más adecuado, estas reacciones tienen lugar en un disolvente que es  
15 agua o agua junto con un disolvente orgánico como tetrahydrofurano. La reacción habitualmente transcurre con suficiente rapidez a 5-20°C. El pH puede mantenerse en el valor correcto mediante la adición cuidadosa de una base. Generalmente este  
20 es un método de escisión del éster menos adecuado que la hidrogenolisis.

Los compuestos de fórmula (II) donde uno o los dos  
25 grupos  $R_1$  y  $R_2$  es un grupo de subfórmula (c) anteriormente des

1 crita pueden prepararse por reducción del compuesto corres-  
pondiente que contiene el correspondiente grupo de subfórmula  
(b). Estas reacciones son normalmente efectuadas por hidroge-  
nación en presencia de un catalizador de un metal de transi-  
5 ción, en la forma convencional.

Esta invención también proporciona composiciones  
farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención  
y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de la invención se encuentran en  
una forma adecuada para uso oral, tópico o parenteral y pue-  
den ser utilizadas para el tratamiento de las infecciones en  
mamíferos, incluido el hombre.

15 Las formas adecuadas de las composiciones de esta  
invención son las tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspen-  
siones, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles  
adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones pue-  
den contener materiales convencionales farmacéuticamente acep-  
tables como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes,  
preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la  
20 práctica farmacéutica convencional en la forma conocida por  
los expertos en la técnica de formulación de antibióticos.

25 Las composiciones inyectables o infusibles de sales  
de un compuesto de fórmula (II) son especialmente adecuadas  
ya que después de la administración por inyección o infusión  
pueden producirse elevados niveles de los compuestos de fór-

1       mula (II) en los tejidos. Así, un aspecto de composición pre-  
ferido de esta invención comprende una sal de un compuesto  
de fórmula (II) en forma estéril.

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

10       Los compuestos de fórmula (II) o sus sales o ésteres  
pueden encontrarse en la composición como único agente tera-  
péutico o pueden encontrarse junto con otros agentes terapéu-  
ticos tales como un antibiótico de  $\beta$ -lactama. Los antibióti-  
cos de  $\beta$ -lactama adecuados para su inclusión en las composi-  
ciones de esta invención son la bencilpenicilina, fenoximetil-  
penicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampici-  
15       lina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, cefa-  
triazina, pirbenicilina,  $\alpha$ -sulfoniloxibencilpenicilina, cefa-  
loridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefoxitina,  
cefacetrilo, nafato de cefamandol, cefapirina, cefradina,  
4-hidroxicefalexina, cefaparol, cefaloglicina y otras penici-  
20       linas y cefalosporinas muy conocidas o pro-drogas de las mis-  
mas tales con hetacilina, metampicilina, 4-acetoxiampicilina,  
los ésteres acetoximetílico, etoxicarboniloximetílico, piva-  
loiloximetílico o ftalidílico de bencilpenicilina, ampicili-  
na, amoxicilina o cefaloglicina o los  $\alpha$ -ésteres fenílico,  
25       tolílico o indanílico de carbenicilina o ticarcilina y simi-

1 lares. Estos compuestos se utilizan frecuentemente en forma de una sal o hidrato.

Naturalmente, si la penicilina o cefalosporina presente en la composición no es adecuada para administración oral, entonces la composición se adaptará para la administración parenteral.

5 Cuando se encuentra en una composición farmacéutica junto con un antibiótico de  $\beta$ -lactama, la relación de compuesto de fórmula (II) o su sal o éster a antibiótico de  $\beta$ -lactama puede variar entre amplios límites, por ejemplo entre 10:1  
10 y 1:3 y ventajosamente entre 5:1 y 1:2, por ejemplo entre 3:1 y 1:1.

La cantidad total de agentes antibacterianos presentes en cualquier dosis unitaria estará comprendida normalmente entre 50 y 1500 mg y habitualmente entre 100 y 1000 mg.

15 Las composiciones de esta invención pueden ser utilizadas para el tratamiento, entre otras, de las infecciones del tracto respiratorio, del tracto urinario y de los tejidos blandos y de la mastitis en el ganado vacuno.

20 Normalmente se administran entre 50 y 3000 mg de los compuestos de la invención cada día de tratamiento pero más habitualmente se administran entre 100 y 1000 mg de los compuestos de la invención al día, por ejemplo en una a seis dosis y más habitualmente en dos a cuatro dosis.

25 La penicilina o la cefalosporina en composiciones

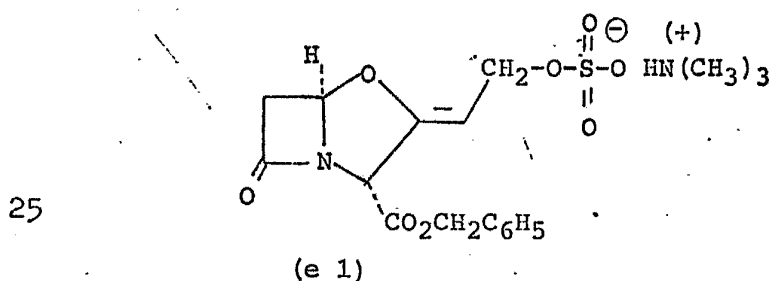
1 sinérgicas de esta invención normalmente se encuentran en una  
proporción hasta aproximadamente igual a la proporción en que  
se utilizan convencionalmente.

5 Las composiciones especialmente preferidas de esta  
invención contienen de 150 a 1000 mg de amoxicilina, ampici-  
lina o una pro-droga de las mismas y de 50 a 500 mg de un  
compuesto de fórmula (II) o de una sal o de un éster hidroliza-  
ble in vivo del mismo y más adecuadamente entre 200 y 500 mg  
de amoxicilina, ampicilina o una pro-droga de las mismas y de  
10 50 a 250 mg de un compuesto de fórmula (II) o una sal o un  
éster hidrolizable in vivo del mismo.

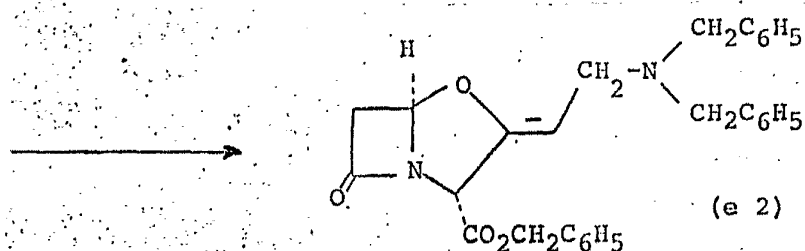
Los materiales presentes en estas composiciones pue-  
den estar hidratados si es necesario, por ejemplo puede emplear-  
se trihidrato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina. Los  
15 pesos de los antibióticos en estas composiciones se expresan  
sobre la base del antibiótico teóricamente asequible en la  
composición y no sobre la base del peso de pro-droga.

#### EJEMPLO 1

20 3-(2-Dibencilaminoetiliden)-7-oxo-1-aza-biciclo [3.2.0] heptano-  
2-carboxilato de bencilo (e2)



1



5

10

Se tratan 500 mg de la sal de trimetilamonio del sulfato de bencilclavulanilo crudo (e1) en 5 ml de dimetilformamida recién destilada con una solución de 450 mg de dibencilamina en 2 ml de dimetilformamida, gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se diluye con 50 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°). La solución se cromatografía directamente sobre gel de sílice para dar como primer producto eluido el dibencilaminodesoxyclavulanato de bencilo (e2) como aceite amarillo pálido (84 mg). Cromatografiando de nuevo se obtienen 38 mg del producto puro (e2) en forma de aceite incoloro.

15

20

La preparación de (e1) está descrita en la solicitud de patente alemana n° 2.616.087, en la solicitud de patente estadounidense n° de serie 675.273 y en la solicitud de patente británica n° 15336/75.

25

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,00 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,20 (2H, d, J = 8 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3,52 (1H, dd, J = 17 Hz, 6α-CH), 3,57 (4H, s, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 4,84 (1H, t ancho, J = 8 Hz, CH ole-

1 fínico), 5,13 (1H, s ancho, 3-CH), 5,25 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph),  
 5,69 (1H, d, J = 2,5 Hz 5-CH), 7,41 δ (15H, s, protones aro-  
 máticos).

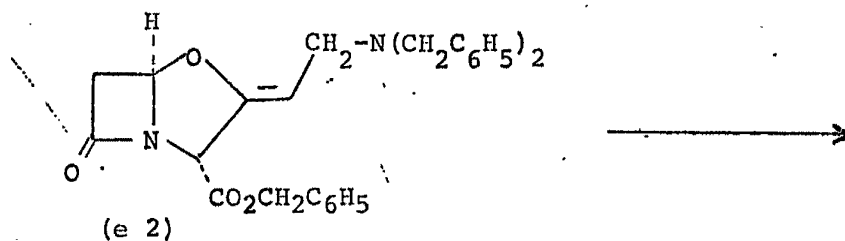
5 Cuando el compuesto preparado por el método del  
 Ejemplo 1 se ensaya frente a ciertos enzimas mediante el  
 análisis de la inhibición de la β-lactamasa descrito en la  
 patente belga n° 827.926, se obtienen los siguientes valores  
 I<sub>50</sub>:

| 10 | <u>Enzima</u>                          | <u>I<sub>50</sub> aproximado</u><br><u>(en mg/ml)</u> |
|----|--|---|
|    | <u>E. coli JT4</u>                     | 0,02  |
|    | <u>E. coli JT10</u>                    | 0,24  |
|    | <u>Klebsiella aerogenes AE70</u>       | 0,40  |
|    | <u>Staphylococcus aureus (Russell)</u> | 0,06  |
| 15 | <u>Pseudomonas aeruginosa</u>          | 0,14  |
|    | <u>Citrobacter mantic</u>              | 0,15  |

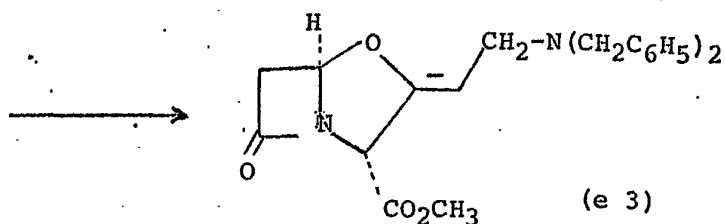
EJEMPLO 2

3-(2-Dibencilaminoetiliden)-7-oxo-4,1-aza-biciclo[3.2.0]-2-  
carboxilato de metilo

20



1



5

Se hidrogenan 100 mg del compuesto (e2) en 5 ml de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, sobre 50 mg de paladio al 10 % en carbón, durante una hora. Se filtra la solución por kieselguhr, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 10 ml de acetato de etilo y se extrae cuatro veces con 10 ml de agua cada vez. Se evapora el agua para dar una goma que se disuelve en 5 ml de metanol y se trata con un exceso de diazometano a 0°C. Por evaporación del disolvente y cromatografía se obtiene el compuesto deseado (dibencilaminodesoxiclavulanato de metilo) (e3) en forma de goma incolora.

15

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1800, 1755, 1700 cm<sup>-1</sup>.

RMN(CDCl<sub>3</sub>): 2,94 (1H, d, J = 17 Hz, 6β-CH), 3,17 (2H, d, J = 7 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 3,41 (1H, dd, J = 17 Hz, J<sup>1</sup> = 2,5 Hz, 6α-CH), 3,53 (4H, s, N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 3,74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,78 (1H, t ancho, J = 7 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5,01 (1H, s ancho, 3-CH), 5,60 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,30 δ (10H, s, N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>).

20

<sup>25</sup>  
{α} = 0,4° C (c = 0,81, metanol).

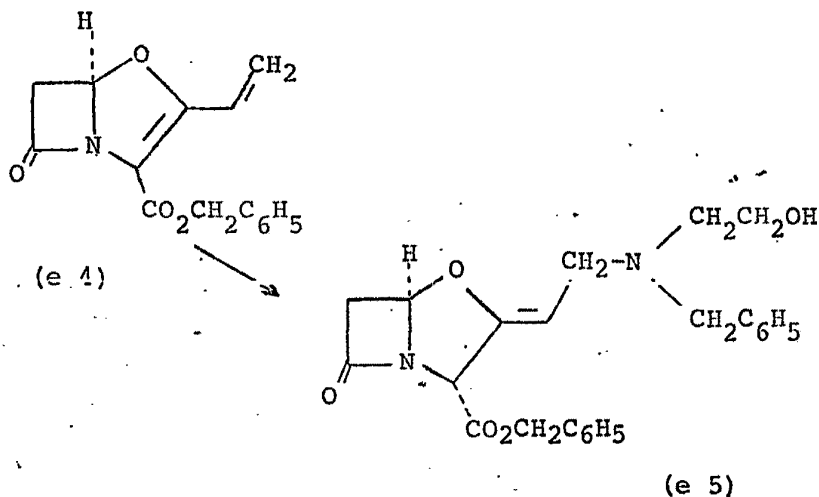
25

1

## EJEMPLO 3

N-Bencil-N-2-hidroxietilamino-desoxiclavulanato de bencilo

5



10

15

Se enfrían a 0°C 0,5 g de éster clavudienbencílico en 10 ml de acetonitrilo, se añaden 0,36 g de N-bencil-2-hidroxietilamina y la mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se evapora hasta volumen reducido. El residuo se somete a cromatografía en columna empleando acetato de etilo como eluyente. El producto se aísla con bajo rendimiento, presentando el siguiente espectro IR (película líquida): 3400 (ancha, -OH), 1800 (C=O de β-lactama), 1740 (C=O de éster), 1700 (C=C), 695 cm<sup>-1</sup> (protones aromáticos). El espectro RMN concuerda con el del producto deseado (e5).

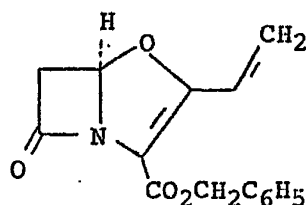
25

1

## EJEMPLO 4

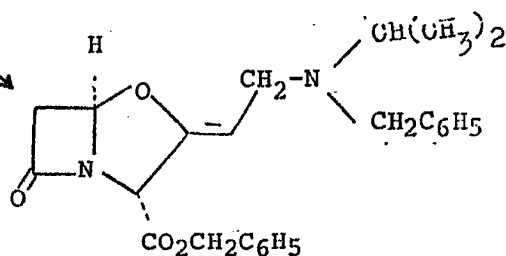
N-Bencil-N-isopropilamino-desoxiclavulanato de bencilo

5



(e 4)

10



(e 6)

15

Se enfrían 0,5 g del éster (e4) en 10 ml de acetoni-  
trilo en agua de hielo. Se añaden con agitación 0,39 g (1,3  
moles) de N-isopropilbencilamina. La mezcla de reacción se  
deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 3  
horas. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y la solución  
se evapora a vacío hasta volumen reducido. El residuo se so-  
mete a cromatografía en columna de gel de sílice, empleando  
ciclohexano y acetato de etilo como eluyentes. El producto  
(e6) se eluye después del dieno que no ha reaccionado. Tiene  
el siguiente espectro IR (película líquida): 1803 (C=O de  
 $\beta$ -lactama), 1845 (C=O de éster), 1700 (C=C),  $695\text{ cm}^{-1}$  (pro-  
tones aromáticos). El espectro RMN concuerda con el del pro-

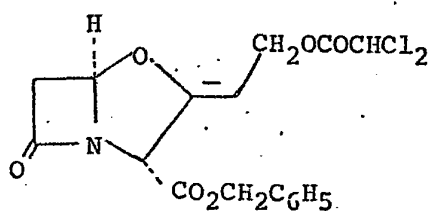
25

1 ducto deseado.

EJEMPLO 5'

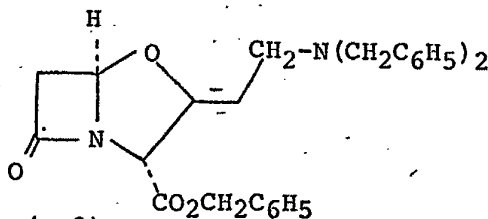
Dibencilaminodesoxiclavulanato de bencilo

5



(e 7)

10



(e 2)

15

Se disuelven 0,8 g de dicloroacetilclavulanato de bencilo (e7) en dimetilformamida seca y se enfría a 0°C, se trata con 768 microlitros (0,004 moles) de dibencilamina en 4 ml de dimetilformamida seca a lo largo de 15 minutos, manteniendo la temperatura a 0°C. La solución amarilla resultante se agita a 0° durante 2,5 horas y a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y la solución se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez, se seca y evapora. El producto se purifica por elución de gradiente rápido sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/ciclohexano como disolvente eluyente. (rendimiento: 0,33 g).

25

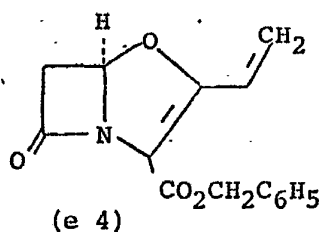
1 NMR (película): 1810, 1755, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,92 ( $\bar{\alpha}$ , 1H,  $J = 17$  Hz,  $6\beta\text{-H}$ ), 3,12 (2H, d,  $J = 8$  Hz,  $=\text{CH-CH}_2\text{N}$ ), 3,38 (1H, dd,  $J = 17$  Hz,  $J^1 = 2,5$  Hz,  $6\alpha\text{-H}$ ), 3,46 (4H, s,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ), 4,72 (1H, dt,  $J = 8$  Hz,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 5,01 (1H, s ancho,  $\text{CH-CO}_2\text{B}_2$ ), 5,12 (2H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,53 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz,  $5\text{-CH}$ ), 7,22 (15H, s, H aromático).

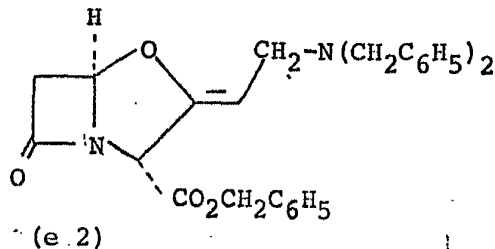
### EJEMPLO 6

#### Dibencilaminodesoxiclavulanato de bencilo

10



15



20

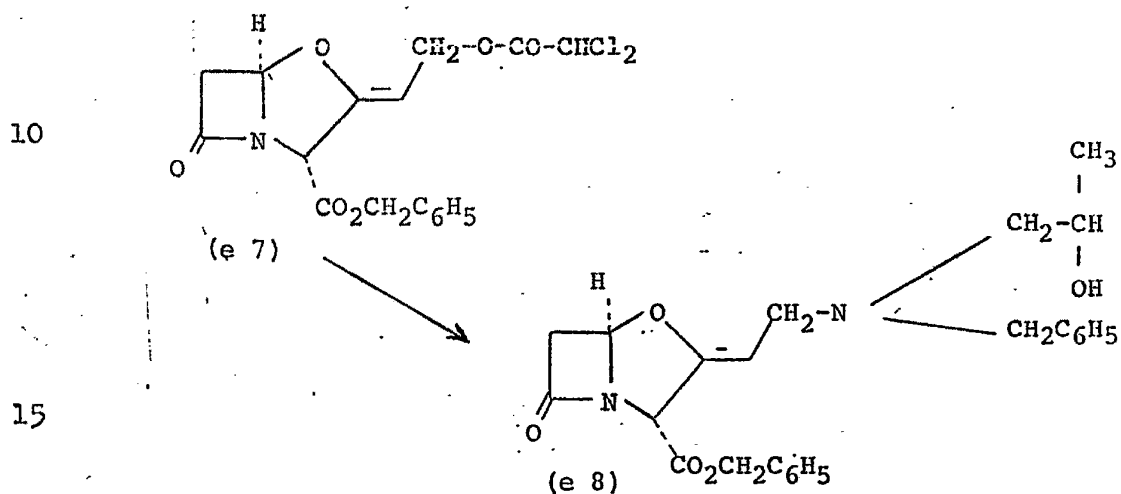
Se tratan 271 mg del dieno (e4) en acetonitrilo seco (4 ml.) a  $0^\circ\text{C}$  con 197 mg de dibencilamina en 2 ml de acetonitrilo seco, a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se separa el disolvente por evaporación

25

1 y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua,  
se seca, se evapora y se fracciona en gel de sílice para dar  
el producto deseado (e2) que se purifica por cromatografía.

EJEMPLO 7

5 N-Bencil-9-(dl-2-hidroxi-propil)amino-9-desoxiclavulanato de  
bencilo



20 Se enfrían a 0°C 0,8 g de dicloroacetilclavulanato de  
bencilo (e7) en 20 ml de dimetilformamida seca y se añade len-  
tamente una solución de 0,65 g de dl-1-bencilamino-2-propanol  
en dimetilformamida seca. Se continúa agitando durante 4 horas  
a 0°C.

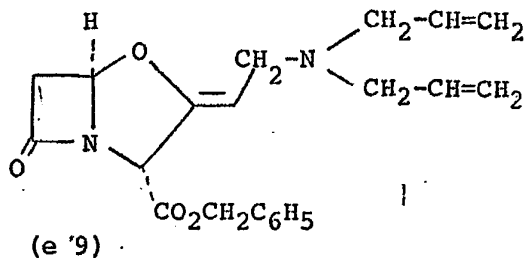
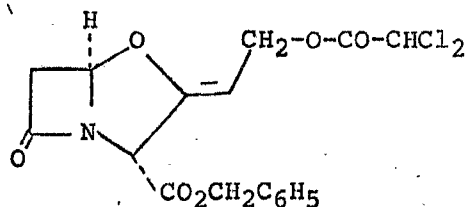
25 Se forma un componente más polar (cromatografía en  
capa fina) que se trata como se ha descrito en el Ejemplo 5  
y se cromatografía para dar 0,16 g del producto deseado (e8).

1 IR (película): 3450, 1808, 1750, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,9 (3H, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{CH}-\overset{\text{OH}}{\text{CH}_3}$ ), 2,32  
 (2H, dd,  $J = 7$  Hz,  $J^1 = 2$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\overset{\text{OH}}{\text{CH}_3}$ ), 2,97 (1H, dd,  $J =$   
 17,5 Hz,  $J^1 = 1,5$  Hz,  $6\beta-\text{H}$ ), 3,17 (2H, d,  $J = 7$  Hz,  $=\text{CH}-\text{CH}_2$ ),  
 5 3,56 (1H, dd,  $J = 17,5$  Hz,  $J^1 = 2,5$  Hz,  $6\alpha-\text{H}$ ). 3,48 (2H, s,  
 $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,75 (1H, t ancho,  $J = 7$  Hz,  $=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 5,1 (1H,  
 s, C-3), 5,18 (2H, s,  $\text{CO}_2\text{CHPh}$ ), 5,63 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz,  
 5-H), 7,21, 7,3 (10H, s, H aromático).

EJEMPLO 8

10

Dialilaminodesoxiclavulanato de bencilo



25

Se disuelven 0,4 g de dicloroacetilclavulanato de bencilo (e7) en 7 ml de dimetilformamida seca y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Se añade una solución de 246 microlitros (0,002 moles) de dialilamina en 2 ml de dimetilformamida seca y se mantiene

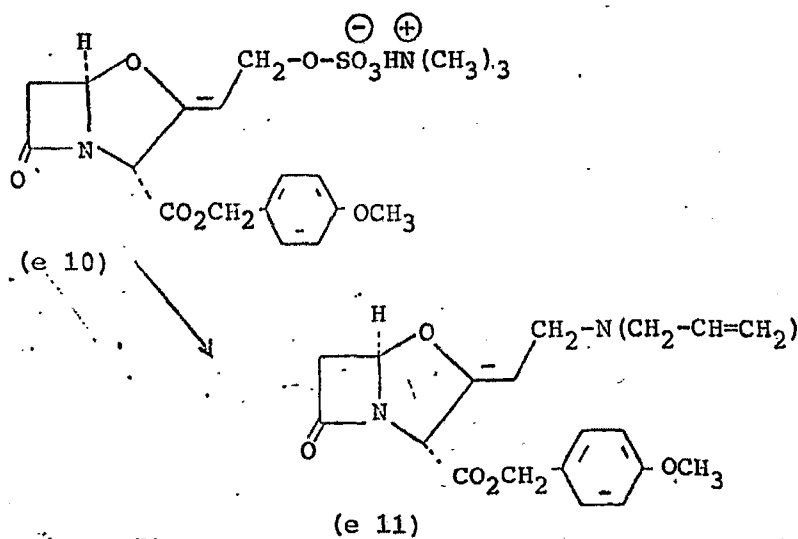
1 la temperatura a 0°C. La solución se agita durante 2 horas  
 a 0° y durante 15 minutos a 15°. Se añaden 75 ml de acetato  
 de etilo y la solución se lava dos veces con 35 ml de agua  
 cada vez, se seca y evapora. El producto más polar se aísla  
 5 por cromatografía en columna de gel de sílice y se obtienen  
 0,18 g de un aceite amarillo.

IR (película): 1804, 1755, 1695, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,96 (1H, d,  $J = 17$  Hz,  $6\beta\text{-H}$ ), 2,97  
 (4H, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)$ ), 3,13 (2H, d,  $J = 7$  Hz,  
 10  $=\text{CH-CH}_2\text{N}$ ), 3,41 (1H, dd,  $J' = 2,5$  Hz,  $6\alpha\text{-H}$ ), 4,68 (1H, dt,  
 5,13 (2H, s superpuesta en m ancha,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,62 (1H, d,  
 $J = 2,5$  Hz, 5-H), 5,75 (2H, m,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH=CH}_2)$ ), 7,3 (5H, s,  $\text{CH}_2$   
 $\text{Ph}$ )  $J = 7$  Hz,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 4,97-5,13 (5H, m, 3-CH y  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH=CH}_2)$   
 2).

15 EJEMPLO 9

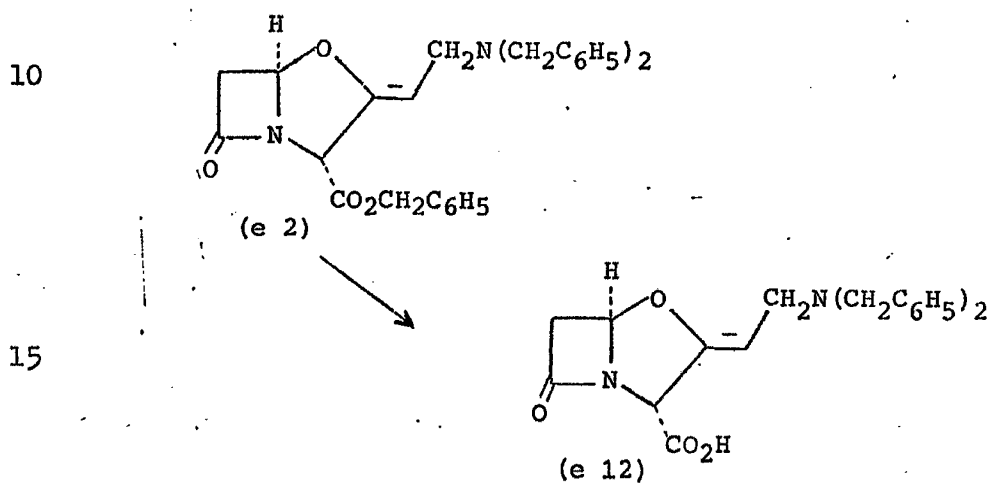
Dialilaminodesoxiclavulanato de p-metoxibencilo



Se disuelven 0,46 g del sulfato (e10) en 7 ml de dimetilformamida seca, se enfría a 0°C, y se añaden lentamente gota a gota 0,175 g de dialiamina en 2 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita a 0° durante 2 horas y se trata como en el Ejemplo 5. Por cromatografía en columna se obtiene el producto (e11) en forma de aceite amarillo.

EJEMPLO 10

Acido 9-(N,N-dibencilamino)-9-desoxiclavulánico



Una solución de 330 mg del éster bencílico (e2) en 20 ml de etanol se hidrogenoliza a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica empleando 110 mg de paladio al 10 % en carbón. La reacción es completa al cabo de 15 minutos.

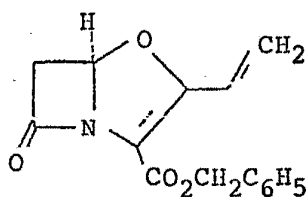
Se filtra el catalizador, se evapora el filtrado y el producto crudo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y se extrae cinco veces con 5 ml de agua cada vez. El agua

1 se separa a vacío para dar el producto deseado (e12) en forma de goma de color amarillo pálido (rendimiento: 41 %).

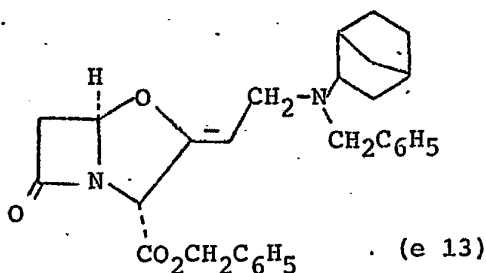
IR: 3400 (ancha), 1800, 1700 (agua), 1620 (ancha)cm<sup>-1</sup>.

### EJEMPLO 11

5 N-Bencil-N-norbornilaminodesoxiclavulanato de bencilo



10



15

20 Se tratan 0,5 g. del éster clavudienbencílico en 10 ml de acetonitrilo a -15° con 1,3 moles (0,48 g) de 2-(N-bencil)norbornilamina. Se deja calentar a la temperatura ambiente durante unas 2 horas, se mantiene en reposo durante una hora, se añaden 100 ml de acetato de etilo y se evapora hasta volumen reducido. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice empleando elución con gradiente con ciclohexano y acetato de etilo. Los disolventes se separan a presión reducida para dar el producto deseado

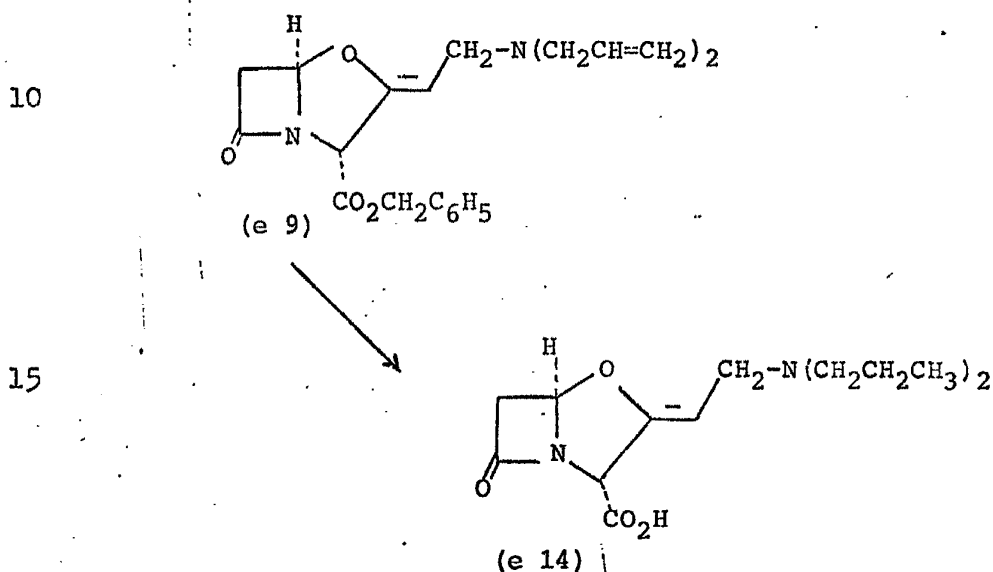
25

1 (e13) en forma de aceite amarillo pálido. El espectro -  
IR es el siguiente: 1802  $\text{cm}^{-1}$  (C = O de  $\beta$ -Lacta-  
ma).

5 RMN: 0,9-3,7 (picos múltiples no asignables), 4,65  
(1H, t,  $\text{CH}=\text{}$ ), ,97 (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 5,1 (1H, s, 3- $\text{CH}$ ).

EJEMPLO 12

Acido 9-(N,N-dipropilamino)-9-desoxiclavulánico



20 Se disuelve el 9-(N,N-dialilamino)-9-desoxiclavula-  
nato de bencilo (e9) en 10 ml de etanol y se hidrogenoliza  
a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica empleando  
70 mg de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después  
de filtrar por kieselguhr se evapora el disolvente, el re-  
25 siduo se disuelve en 25 ml de acetato de etilo y el producto  
se extrae tres veces con 10 ml de agua cada vez. Por evapora-

1 ción a vacío se obtiene el zwitterión (e14) en forma de  
goma amarilla con un rendimiento del 85 %.

IR (película): 3400 (ancho), 2500 (ancho), 1790,  
1695, 1625  $\text{cm}^{-1}$ .

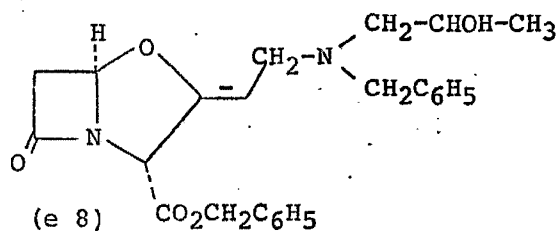
5 RMN( $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,83 (6H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  
1,6 (4H, m,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2,9 (5H, m,  $6\beta\text{-H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  
3,25 (1H, dd,  $J = 18$  Hz,  $J^1 = 3$  Hz, 6  $\text{-H}$ ); 3,75 (2H, d,  
 $J = 8$  Hz,  $=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 4,66 (1H, t, oscurecido por un pico  
HOD,  $=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 4,95 (1H, s,  $\text{-H}$ ), 5,72 (1H, d,  $J$  3 Hz, 5 $\text{-H}$ ).

10

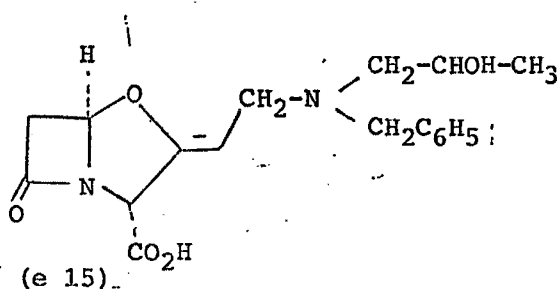
### EJEMPLO 13

Acido 9-{DL-N-bencil-N-(2-hidroxiopropil)amino}-9-desoxiclavulánico

15



20



25

El zwitterión se prepara por hidrogenolisis de 90 mg  
de 9-{DL-N-bencil-N-(2-hidroxiopropil)amino}-9-desoxiclavulanato

1 de bencilo (e8) empleando 33 mg de catalizador de paladio  
al 10 % en carbón en 10 ml de etanol, a la temperatura ambien-  
te y a la presión atmosférica. La reacción es completa en  
30 minutos. El catalizador se separa por filtración a través  
5 de kieselguhr y el filtrado se evapora. La goma residual se  
recoge en 20 ml de acetato de etilo y se extrae cuatro veces  
con 10 ml cada vez de agua. Los extractos acuosos se combinan  
y evaporan a vacío para dar el producto deseado (e15) en forma  
de goma amarilla pálida con un rendimiento de 52 %.

10 IR (película): 3400 (ancha), 1790, 1695, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro de masas de desorción de campo presenta  
un pico a m/e 347 correspondiente a (M+1) y un pico a m/e 165.  
(Ph  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHOHCH}_3$ )

#### 15 EJEMPLO 14

##### Actividad

- a. Los compuestos de esta invención no presentan un alto nivel  
de toxicidad aguda, por ejemplo los compuestos de los Ejem-  
plos 8 y 12 tienen unos valores  $\text{DE}_{50}$  superiores a 500 mg/kg  
en ratones, cuando se administran por vía subcutánea u oral.
- 20 b. La eficacia de los compuestos de esta invención como sinér-  
gicos puede demostrarse por determinaciones convencionales  
de la CMI en la que se comparan la ampicilina sola, ampici-  
lina y agente sinérgico y agente sinérgico solo. Se obtuvie-  
ron los siguiente resultados de los ensayos utilizando una  
25 cepa de Staphylococcus aureus Russell, mediante 250 ug/ml

1 de ampicilina no inhibida e inhibida por 5ug/ml de agente sinérgico:

| <u>Compuesto del Ejemplo núm.</u> | <u>CMI de la ampicilina (<math>\mu\text{g/ml}</math>) en presencia de <math>1\mu\text{g/ml}</math> de agente sinérgico</u> |
|-----------------------------------|--|
| 5 2                               | 3,12   |
| 1                                 | 7,8  |
| 8                                 | $\ll 0,09$   |
| 10                                | 0,156  |

#### PREPARACION 1

10 Procedimiento general para la preparación del sulfonato

El siguiente procedimiento para la preparación del la sal de trietilamina del O-sulfonato del clavulanato de bencilo (e1) puede adaptarse a la preparación de ésteres análogos empleando el éster apropiado del ácido clavulánico en lugar de (e1).

15 Se tratan 57,8 mg de clavulanato de bencilo en 0,8 ml de dimetilformamida seca con 55,6 mg del complejo de trimetilamina-trióxido de azufre y se deja a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se extrae con cloroformo. Se evapora la solución clorofórmica y el residuo se extrae varias veces con éter dietílico para separar el clavulanato de bencilo. El aceite insoluble en éter es la sal de trimetilamina de O-sulfonato de clavulanato de bencilo (e1) que se obtiene con un 20 rendimiento del 60 %. (En el espectro de RMN, el protón 25

1 -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> aparece en un doblete alrededor de 4,71δ en comparación con alrededor de 4,24δ en el material de partida).

## PREPARACION 2

### 5 Procedimiento general para la preparación de los ésteres diénicos

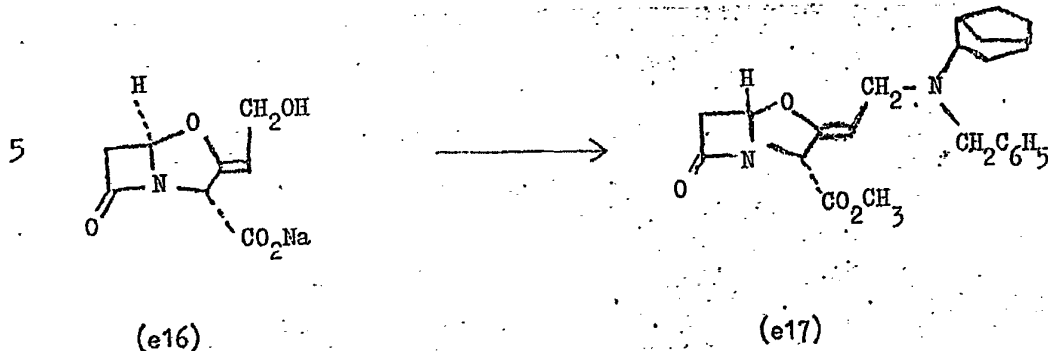
10 El siguiente procedimiento para la preparación del éster bencílico de clavuladieno puede adaptarse a la preparación de otros ésteres correspondientes, sustituyendo el clavulanato de bencilo de partida por el correspondiente éster de ácido clavulánico.

15 Se añaden 0,2 g de clavulanato de bencilo a 6 ml de dimetilsulfóxido seco y 3 ml de benceno seco conteniendo 0,43 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se añaden 0,069 g de ácido ortofosfórico anhidro en 2 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La cromatografía en capa fina muestra una mancha que se mueve más rápidamente, que da una fluorescencia azul a 366 nm. Se filtra la dicitclohexilurea, se agrega benceno al filtrado y la fase orgánica se lava con agua, se seca y evapora. 20 Por fraccionamiento en gel de sílice se obtiene el producto en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 71 %. El dieno, se almacena como solución en acetona conteniendo 0,01 % de hidroquinona como estabilizante.

25 IR (película): 1810, 1700, 1628, 1565 cm<sup>-1</sup>.

1

## EJEMPLO 15

2-(N-bencil) norbonilaminodesoxiclavulanate de metilo

10

Se trata 2,9g. de tetrahidrato clavulanato sodico (e16) en dimetilformamida (25 ml.) con 25 ML, de yodometano durante algo más de una hora a temperatura ambiente. Se añade 10 ml. de acetonitrilo y se eliminan por evaporación a presión reducida (para retirar el exceso de yoduro de metilo). La solución residual de dimetilformamida se enfría en

15 hiel, y se añade 1,5 g. de anhídrido ftálico y 5ml. de trietilamina. Después de una hora a por debajo de 5°C, se añaden porciones de acetonitrilo de 2 x 25 ml. y se evaporan bajo presión reducida cada vez. Se añaden 4g. de 2-N-bencilnorbonilamina y se agita la reacción a 5°C durante toda la noche. La mayor parte de la dimetilformamida se evapora al vacío.

20

El residuo se disuelve en 100 ml. de ciclohexano acetato de etilo en proporción 1: 1, se trata con 15 gr. de

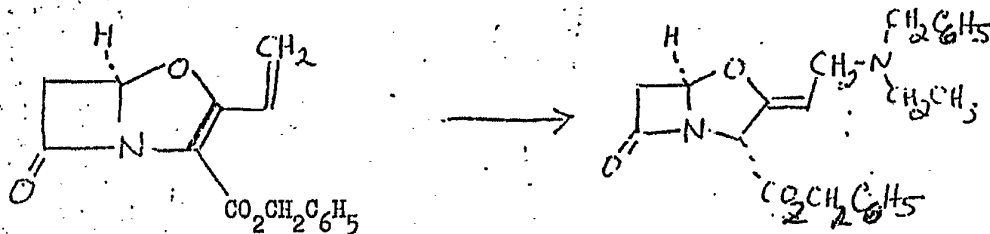
25 gel de sílice (graduación de cromatografía), se filtra, se

1           evapora a pequeña cantidad y el residuo se somete a gradua-  
ción de cromatografía sobre columna de gel de sílice utili-  
zando acetato de etilo y ciclohexano como eluyentes.

          El polo menor de  $\beta$ -lactama, que contiene material  
se aísla por evaporación de los disolventes a partir de  
5           fracciones que lo contienen, para dar 2-metil( $\alpha$ -bencil)nor-  
bornilaminodesoxiclavulanato (e17) en forma de aceite amari-  
llo (50 mg).--Tiene el espectro  $\text{Ir}(\beta\text{-lactama})$  1750 (ester C=O)  
1695  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

#### EJEMPLO 16

10           N-Bencil-N-etilaminodesoxiclavulanato de Bencilo



(e 18)

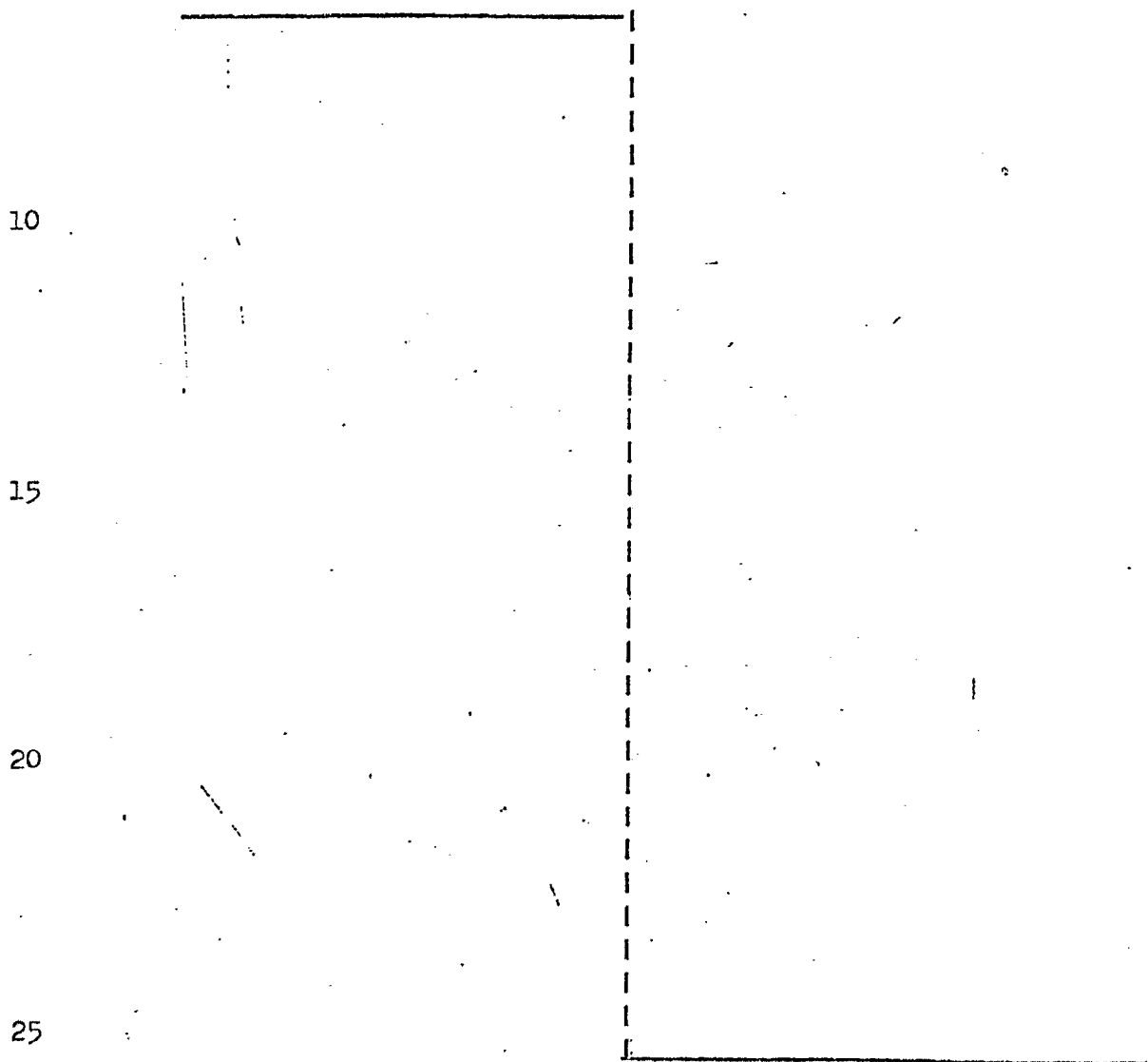
Se enfria a  $-10^{\circ}\text{C}$ , 0,44 g. de éster bencilo clavudia-  
no en 8 ml. de acetonitrilo y se trata con 0,27 g. de N-ben-  
ciletilamina.

20           La mezcla de reacción se mantiene entre  $-5^{\circ}$  y  $0^{\circ}\text{C}$   
durante una hora y media. Se añaden 70 ml. de acetato de eti-  
lo y la mezcla se evapora a pequeño volumen. El residuo se so-  
mete a cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizan-  
do una elución gradiente comenzando con acetato de etilo/ci-  
25           clohexano en relación 7:1 aumentando rápidamente a 2:1.

1 El material se recoje en fracciones inmediatamente después del material de partida.

Los disolventes se evaporan para dar 45 mg del compuesto del título (e-18) en forma de aceite amarillo pálido.

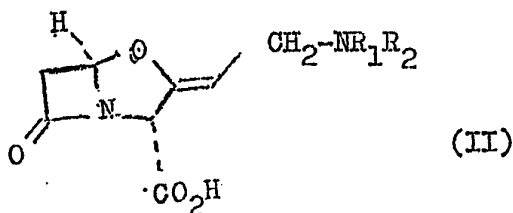
5 Espectros I.r 1803 ( $\beta$ -lactama) 1750 (ester) 1700 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .



1 En resumen, la patente de invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados del ácido clavulánico de fórmula (II).



10

y sales del mismo donde  $R_1$  es un grupo orgánico inerte de hasta 14 átomos de carbono y  $R_2$  es un grupo orgánico inerte de hasta 16 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en desesterificar un éster del compuesto de fórmula II.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la hidrogenación de un éster hidrogenolizable.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el éster es un benzilo o un éster benzilo sustituido.

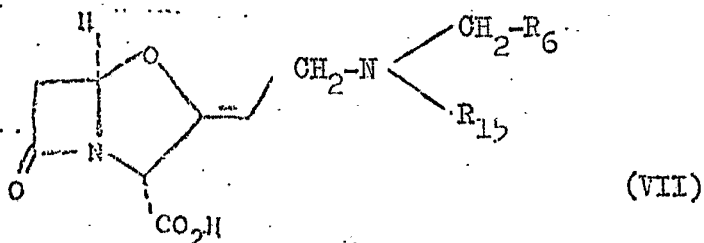
20

4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los productos obtenidos son compuestos de fórmula (VII)-(IX):

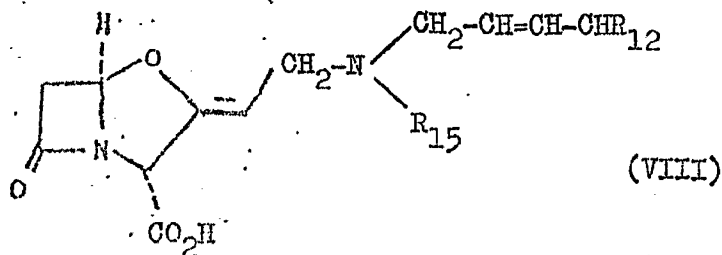
25

1

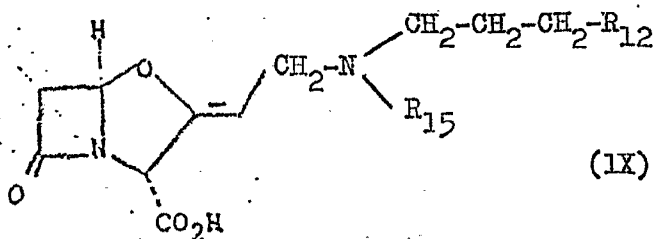
5



10



15



20

ó una sal de los mismos donde  $R_6$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido  $R_{12}$  es un átomo de hidrógeno, un alquilo de  $C_{1-4}$  o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y  $R_{15}$  es un grupo  $CH_2R_6$ ,  $CH_2CH=CHR_{12}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R_{12}$  o un grupo  $CHR_{13}R_{14}$  donde  $R_{13}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_{14}$  es un grupo alquilo de 1 a 14 -

25

1 átomos de carbono opcionalmente sustituido por OH, OR<sub>15</sub>,  
OCOR<sub>15</sub> ó COR<sub>15</sub> donde R<sub>15</sub> es un grupo de hidrogarboño de  
hasta 8 átomos de carbono.

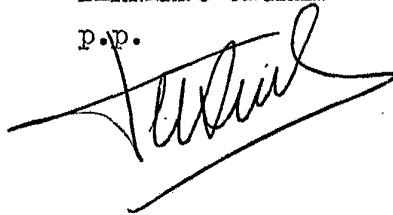
5 5.- Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli  
cita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE ACIDO CLAVULANICO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y  
nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 Noviembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.p.

15 

20

25