



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

(19) ES	(11) NUMERO 464.123	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 14-11-77	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
41897/75	13-10-75	Inglaterra
02629/76	23-1-76	"
19000/76	8-5-76	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 452.362 del 13-10-76
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES DE ACIDO CLAVULANICO.

(71) SOLICITANTE (ES) BEECHAM GROUP LIMITED
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex, Gran Bretaña
--

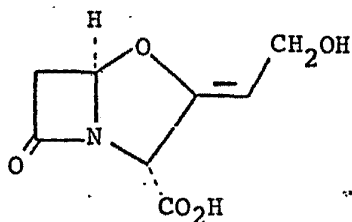
(72) INVENTOR (ES) Roger John Ponsford y Thomas Trefor Howarth, ambos británicos.
--

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

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

5 La patente belga n° 827.926 describe entre otros
el ácido clavulánico y sus sales y ésteres, cuyo ácido clavulánico responde a la fórmula (I):



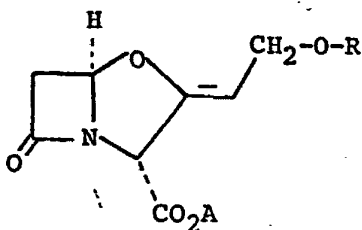
(I)

10

15 El ácido clavulánico y sus sales y ésteres son capaces de inhibir la β -lactamasa de diversas bacterias y debido a esta útil propiedad son capaces de aumentar la eficacia de las penicilinas y de las cefalosporinas contra muchas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Ahora se ha descubierto que ciertos derivados del ácido clavulánico también poseen útil actividad antibacteriana e inhibitoria de la β -lactamasa.

20 En consecuencia, esta invención proporciona ésteres de fórmula (II):

20



(II)

25

donde R es un grupo orgánico inerte de hasta 18 átomos de

1 carbono y A es un grupo tal que CO_2A representa un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo.

Los grupos orgánicos inertes R adecuados para su inclusión en los compuestos de fórmula (II) son grupos hidrocarburo y grupos hidrocarburo sustituidos inertemente con halógeno, 5 éter, aciloxi, acilo, éster, carboxilo o carboxilo salificado, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido y similares, de forma que son grupos R adecuados los hidrocarburos e hidrocarburos sustituidos con halógeno y/o grupos de subfórmulas 10 OR^1 , OH , OCOR^1 , COR^1 , CO_2R^1 , $\text{NR}^2\text{-CO-R}^1$, $\text{NR}^2\text{-CO}_2\text{R}^1$, SOR^1 , SO_2R^1 , NH_2 , NR^1R^2 , NO_2 , CN o $\text{CO-NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono y R^2 es un grupo hidrocarburo de hasta 4 átomos de carbono.

En el sentido utilizado aquí, el término "hidrocarburo" 15 incluye los grupos alquilo, alqueno y alquino y estos grupos sustituidos con fenilo o grupos fenilo sustituidos con hidrocarburo o similares.

Los grupos orgánicos inertes R adecuados para su inclusión en los compuestos de fórmula (II) son grupos hidrocarburo y grupos hidrocarburo inertemente sustituidos con halógeno y/o 20 grupos de subfórmulas OR^1 , O-COR^1 , COR^1 y CO_2R^1 donde R^1 es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono.

Más adecuadamente, R^1 es un grupo alquilo de 1 a 4 25 átomos de carbono o un grupo fenilo o bencilo. Un grupo preferido R^1 es el grupo metilo. Un grupo preferido R^2 es el grupo

1 metilo.

Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son aquéllos donde R es un grupo $CR^4R^5R^6$, donde R^4 y R^5 son independientemente grupos alquilo de hasta 3 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo de fórmula R^7 u OR^7 , donde R^7 es un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono y R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo de fórmula R^8 u OR^8 donde R^8 es un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono.

Ciertos compuestos especialmente adecuados de esta invención que poseen una actividad especialmente buena contra ciertas cepas productoras de β -lactamasa de Staphylococcus aureus, son aquéllos donde R es un grupo CH_2R^9 donde R^9 es un grupo naftilo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o un grupo R^{10} u OR^{10} donde R^{10} es un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono.

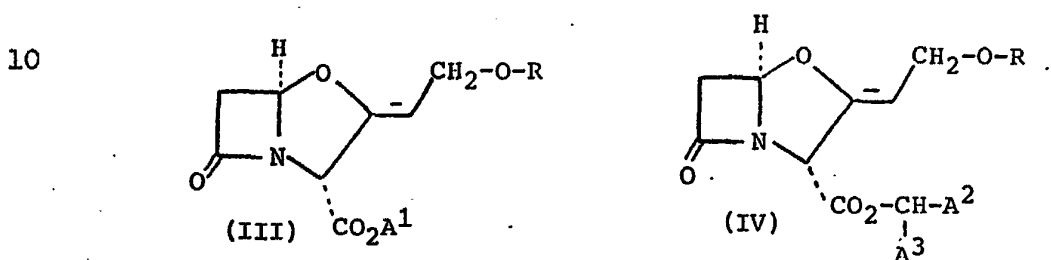
En el sentido utilizado aquí, el término "inertemente sustituido" significa que la inclusión del sustituyente no produce un compuesto inherentemente inestable que no pueda ser utilizado como agente medicinal.

Los grupos A adecuados son el hidrógeno y iones salificantes como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y iones amonio sustituidos convencionales como monoalquil

1 aminas, dialquilaminas, trialquilaminas (como trimetilamonio
o trietilamonio), alquilaminas cuaternarias y similares.

Entre los compuestos especialmente adecuados de esta
invención se encuentran los compuestos de fórmula (II) donde
5 A representa un ion litio, sodio o potasio, especialmente
sodio o potasio y preferiblemente sodio.

Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula
(II) son los de fórmulas (III) y (IV):



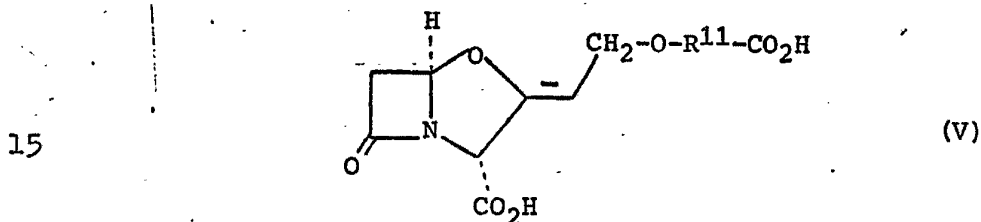
15 donde R es el definido en relación con la fórmula (II) y A^1
es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmen-
te sustituido con halógeno o un grupo de fórmula OA^4 , OCA^4 ,
 SA^4 , SO_2A^4 , donde A^4 es un grupo hidrocarburo de hasta 6 áto-
mos de carbono; A^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alqui-
lo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcional-
20 mente sustituido con halógeno o con un grupo A^5 u OA^5 , donde
 A^5 es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono; y A^3 es
un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o con
un grupo A^5 u OA^5 donde A^5 es un grupo alquilo.

25 Los ésteres de esta invención son preferiblemente
hidrolizables in vivo. Los ésteres adecuados son los descri-

1 tos en la patente belga n° 827.926 como hidrolizables in vivo
cuando se unen al ácido clavulánico. Son ésteres hidroliza-
bles in vivo especialmente adecuados los ésteres acetoximetí-
lico, α -acetoxietílico, pivaloiloximetílico, ftalídico, eto-
5 xicarboniloximetílico, etoxicarboniloximetílico y similares.

Los ésteres bencílicos de los compuestos de fórmula
(II) son ésteres hidrogenolizables especialmente útiles.

Los radicales ésteres anteriores también son adecua-
dos para su incorporación a los compuestos de fórmulas (V-IX)
10 descritas más adelante. Otro grupo especialmente adecuado de
compuestos de esta invención es el de fórmula (V):



20 y sus sales y ésteres, donde R¹¹ es un grupo hidrocarburo de
1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido inertemen-
te con halógeno y/u OR¹², OCOR¹², COR¹² o un grupo OH, donde
R¹² es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

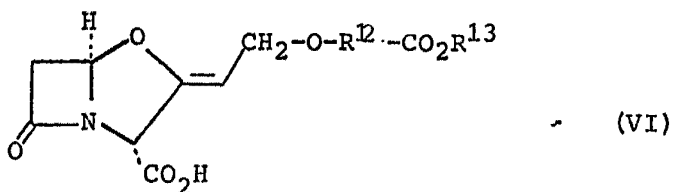
Más adecuadamente, R¹¹ es un grupo alquileo de 1
a 4 átomos de carbono, un grupo fenileno o un grupo alquile-
no de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo
o fenileno.

25 Preferiblemente R¹¹ es un grupo alquileo de 1 a 4

1 átomos de carbono como $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (V) son los de fórmula (VI):

5

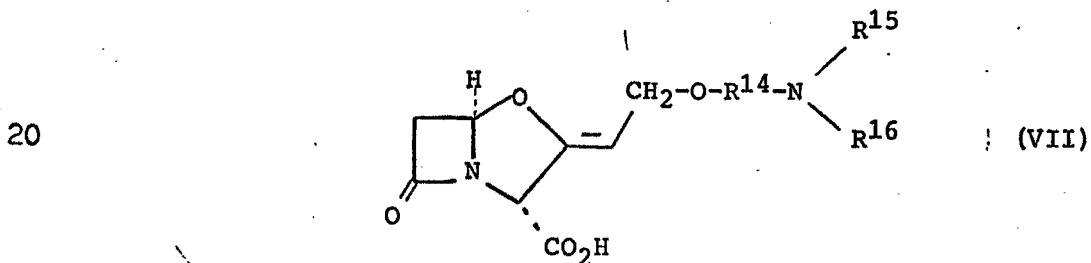


10 y sus sales y ésteres, donde R^{12} es un grupo alquileo de 1 a 4 átomos de carbono y R^{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo.

Preferiblemente R^{12} es un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

15 Más adecuadamente, los compuestos de fórmula (VI) se encuentran en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de esta invención es el de fórmula (VII):



20 y sus sales y ésteres, donde R^{14} es un grupo hidrocarburo divalente de 2 a 8 átomos de carbono; R^{15} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^{16} es

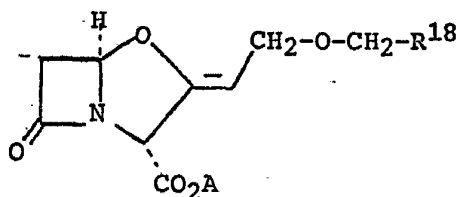
25

1 un átomo de hidrógeno o un grupo R^{17} , COR^{17} o CO_2R^{17} , donde
5 R^{17} es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcional-
mente sustituido con un grupo fenilo.

Más adecuadamente, R^{14} es un grupo alquileo de 2 a
5 4 átomos de carbono, un grupo fenileno o un grupo alquileo
de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo o
fenileno.

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de
esta invención son los de fórmula (VIII):

10



(VIII)

15

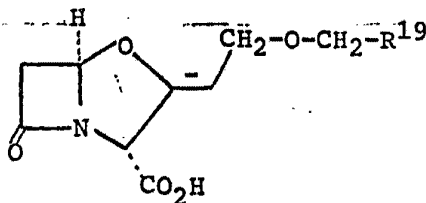
donde A es el definido en relación con la fórmula (II) y
16 R^{18} es un grupo tal que CH_2R^{18} es un grupo R como el definido
en relación con la fórmula (II).

20

Son compuestos especialmente adecuados de fórmula
(VIII) las sales y ésteres de los tipos antes descritos.

Ciertos compuestos preferidos de fórmula (VIII) son
los de fórmula (IX):

25



(IX)

1 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R¹⁹ es un
grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo
o uno de los grupos antes citados sustituido con un grupo
ácido carboxílico o una sal o un éster alquílico C₁₋₄ o R¹⁹
5 es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster alquílico
C₁₋₄ del mismo.

Los ésteres de los compuestos de fórmula (IX) son
también compuestos preferidos de esta invención, especialmen-
te cuando son hidrolizables in vivo.

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

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
15 mamíferos, incluido el hombre.

Las formas adecuadas de las composiciones de esta
invención son las tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspen-
siones, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles
20 adecuadas para inyección e infusión. Estas composiciones pue-
den contener materiales convencionales farmacéuticamente
aceptables como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizan-
tes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo
con la práctica farmacéutica convencional en la forma conoci-
da por los expertos en la técnica de formulación de antibió-

1 ticos.

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 fórmula (II) en los tejidos. Así, un aspecto de composición preferido de esta invención comprende una sal de un compuesto de fórmula (II) en forma estéril.

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.

Los compuestos de fórmula (II) o sus sales o ésteres pueden encontrarse en la composición como único agente terapéutico o pueden encontrarse junto con otros agentes terapéuticos tales como un antibiótico de β -lactama. Los antibióticos de β -lactama adecuados para su inclusión en las composiciones de esta invención son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, cefatrizina, pirbenicilina, α -sulfoniloxibencilpenicilina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefoxitina, cefacetrilo, nafato de cefamandol, cefapirina, cefradina, 4-hidroxicefalexina, cefaparol, cefaloglicina y otras penicilinas y cefalosporinas muy conocidas o pro-drogas de las

1 mismas tales como hetacilina, metampicilina, 4-acetoxiampicilina, los ésteres acetoximetílico, etoxicarboniloximetílico, pivaloiloximetílico o ftalidílico de bencilpenicilina, ampícilina, amoxicilina o cefaloglicina o los α -ésteres fenílico, tolílico o indanílico de carbenicilina o ticarcilina
5 y similares. Estos compuestos se utilizan frecuentemente en forma de una sal o hidrato.

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

Cuando se encuentra en una composición farmacéutica junto con un antibiótico β -lactama, la relación de compuesto de fórmula (II) o su sal o éster a antibiótico de β -lactama
15 puede variar entre amplios límites, por ejemplo entre 10:1 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
20 entre 50 y 1500 mg y habitualmente entre 100 y 1000 mg.

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.
25

Normalmente se administran entre 50 y 3000 mg de los

1 compuestos de la invención cada día de tratamiento pero más
habitualmente se administran entre 100 y 1000 mg de los com-
puestos de la invención al día, por ejemplo en una a seis do-
sis y más habitualmente en dos a cuatro dosis.

5 La penicilina o la cefalosporina en composiciones
sinérgicas de esta invención normalmente se encuentran en una
proporción hasta aproximadamente igual a la proporción en que
se utilizan convencionalmente.

10 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 hidro-
lizable in vivo del mismo y más adecuadamente entre 200 y
15 500 mg de amoxicilina, ampicilina o una pro-droga de las mis-
mas y de 50 a 250 mg de un compuesto de fórmula (II) o una
sal o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

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

25 Esta invención proporciona también un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula (II) anterior-
mente definido que consiste en eterificar un éster de ácido

1 clavulánico y después, si se desea, sustituir el grupo éster
por un grupo ácido carboxílico o una sal u otro éster por
métodos conocidos.

5 Normalmente la reacción de eterificación tiene lugar
sobre un éster de ácido clavulánico que sea fácilmente hidro-
genolizable para dar el ácido inicial, por ejemplo el éster
bencílico o su equivalente químico.

Los ésteres de fórmula (II) pueden ser preparados por
reacción de un alcohol de fórmula (X):



donde R es el definido en relación con la fórmula (II), con
el correspondiente éster de un compuesto de fórmula (I), en
presencia de un catalizador ácido de Lewis como trifluoruro
de boro o su equivalente, tal como eterato de trifluoruro de
15 boro, por ejemplo $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$.

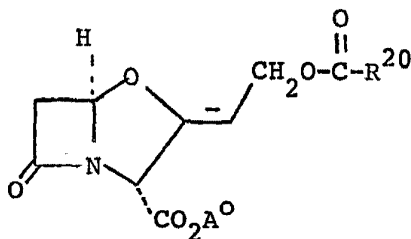
Normalmente la reacción anterior tiene lugar en un
disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, como clo-
roformo, diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, a tempe-
ratura baja o no elevada, por ejemplo entre -80 y $+30^\circ C$ y
20 preferiblemente a temperatura baja, por ejemplo entre -50
y $0^\circ C$ y convenientemente alrededor de $-30^\circ C$.

Otra forma alternativa de este método de preparación
de los ésteres de fórmula (II) comprende la reacción de un
alcohol de fórmula (X):



1 donde R es el definido en relación con la fórmula (II), con
 el correspondiente éster de ácido clavulánico donde el grupo
 hidroxilo está enmascarado de manera que el compuesto es de
 fórmula (XI):

5



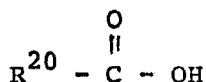
(XI)

10 donde R²⁰ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido
 inertemente con uno o más átomos de halógeno y CO₂A° es un
 grupo éster, en presencia de un ácido de Lewis.

15 Las condiciones para esta reacción son similares a
 las indicadas antes para la reacción del compuesto de fór-
 mula (X) con un éster del compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados
 como se ha descrito en la patente belga n° 834.645, es decir,
 por reacción de un compuesto de fórmula:

20



o un derivado acilante reactivo del mismo, con el éster co-
 rrespondiente del ácido clavulánico.

25

Los ésteres de fórmula (II) donde R es un grupo de
 fórmula CH₂R¹⁸ y R¹⁸ es un resto del grupo R, pueden ser pre-
 parados por reacción del correspondiente éster del ácido cla

1 vulánico con un diazoalcano de fórmula N_2-CHR^{18} .

En el caso más adecuado, esta reacción tiene lugar en presencia de trifluoruro de boro.

5 Estas reacciones tendrán lugar en un disolvente inerte como tetrahidrofurano o similares, a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -30 y $+22^\circ C$.

El método preferido de preparación de ésteres de fórmula (II) consiste en hacer reaccionar el correspondiente éster de ácido clavulánico con un compuesto de fórmula (XII):



donde R^{21} es un grupo comprendido dentro de la definición de R que no es reactivo frente a los compuestos diazo.

15 Los grupos R^{21} adecuados son los grupos alquilo, alqueno, arilo o aralquilo de hasta 18 átomos de carbono, inerte-mente sustituidos, por ejemplo con halógeno. Son grupos espe-cialmente adecuados los grupos hidrocarburo de hasta 18 áto-mos de carbono.

20 Los grupos R^{21} preferidos son los de fórmula CH_2R^{22} donde R^{22} es el resto del grupo R^{21} .

Más adecuada y normalmente, la reacción anterior tie-ne lugar en presencia de un catalizador ácido de Lewis.

25 El catalizador ácido de Lewis preferido es trifluo-ruro de boro o su equivalente, tal como eterato de trifluoru-ro de boro, por ejemplo $BF_3-O(C_2H_5)_2$.

1 La reacción anterior normalmente tiene lugar en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, como cloroformo, clorometano, tetrahidrofurano, dioxano y similares.

5 En el caso más adecuado, la reacción tiene lugar a temperatura baja o no elevada, por ejemplo entre -80 y +30°C y preferiblemente a temperatura baja, por ejemplo entre -30 y +10°C. Hemos encontrado que una temperatura adecuada y cómoda para efectuar la reacción es alrededor de -20 a 0°C.

10 Las sales de fórmula (II) pueden ser preparadas a partir de los ésteres de fórmula (II) por hidrólisis básica muy suave, por ejemplo por hidrólisis en una solución acuosa mantenida a un pH de 7 a 9 mediante la lenta adición de una base.

15 Los ácidos y sales de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de ésteres hidrogenolizables de fórmula (II) por hidrogenación empleando una presión media o baja de hidrógeno, en presencia de un catalizador de un metal de transición.

20 Ha resultado un catalizador especialmente útil el paladio, por ejemplo paladio al 10 % en carbón. Hemos encontrado que una relación ponderal adecuada para el peso de paladio al 10 % en carbón utilizada al peso de éter utilizado es de 1:3.

25 La reacción de hidrogenación se efectúa preferiblemente en solución en un disolvente que está constituido o contiene tetrahidrofurano.

1 Los ésteres hidrogenolizables adecuados son los de
fórmula (IV) antes definidos. Un éster hidrogenolizable pre-
ferido es el éster bencílico.

5 Si se incluye en la mezcla de reacción una base como
hidrógeno-carbonato sódico, hidrógeno-carbonato potásico, car-
bonato de litio, carbonato cálcico o similares, entonces el
compuesto resultante se encuentra en forma de sal. Si no se
incluye esta base, el producto se encuentra en forma de ácido
libre.

10 Los ácidos de fórmula (II) también pueden ser prepara-
dos por acidulación cuidadosa de la correspondiente sal sólida
o similar.

15 De lo que antecede se deduce que esta invención pro-
porciona un procedimiento para la preparación de los compues-
tos de fórmula (II) donde CO_2A es un ácido carboxílico o una
sal del mismo, cuyo procedimiento comprende la desesterifica-
ción del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde CO_2A
es un grupo éster.

20 Los compuestos de fórmula (II) que contienen un radi-
cal relativamente reactivo tal como un grupo amino, un grupo
ácido carboxílico o un grupo hidroxilo, pueden ser preparados
por los procedimientos anteriormente descritos si el radical
es protegido durante la reacción de condensación.

25 Los grupos protectores adecuados son los derivados
benciloxicarbonílicos para los grupos amino o hidroxilo y los

1 ésteres bencílicos para el grupo carboxilo. Estos grupos pro-
tectores suelen ser separados por hidrogenación en la forma
habitual.

5 Los ésteres de fórmula (II) pueden ser preparados por
reacción de la sal correspondiente, tal como una sal de me-
tal alcalino de fórmula (II), con un agente esterificante
como un haluro o un éster activo como cloruro, bromuro, yodu-
ro, metanosulfonato, toluensulfonato o similares o por reac-
ción de un ácido de fórmula (II) con un compuesto diazo. Es-
10 tas reacciones transcurren en condiciones convencionales.

Por lo tanto, esta invención proporciona un procedi-
miento para la preparación de los compuestos de fórmula (II)
donde CO₂A es un grupo éster, cuyo procedimiento comprende la
esterificación del correspondiente compuesto de fórmula (II)
15 donde CO₂A es un grupo ácido carboxílico o una sal del mismo.

Normal y preferiblemente, los procedimientos de esta
invención se adaptan a la preparación de los compuestos de
fórmulas (II)-(IX) antes descritos ya que son los compuestos
preferidos de la invención.

20 Los ésteres de fórmula (II) también pueden ser pre-
parados por eterificación del correspondiente éster del áci-
do clavulánico mediante reacción con un compuesto de fórmu-
la (XIII):



25 donde Q es un grupo fácilmente desplazable por un radical ri-

1 co en electrones.

Adecuadamente Q es un átomo de cloro, bromo o yodo
o un éster activo tal como un metanosulfonato, toluensulfona-
to o su equivalente químico. Más adecuadamente, Q-R es un
5 grupo de fórmula $Q-CH_2R^{18}$ donde R^{18} es el definido anterior-
mente.

Normalmente la reacción se lleva a cabo en presencia
de un aceptor de ácido como colidina, dicitclohexilamina o
similares.

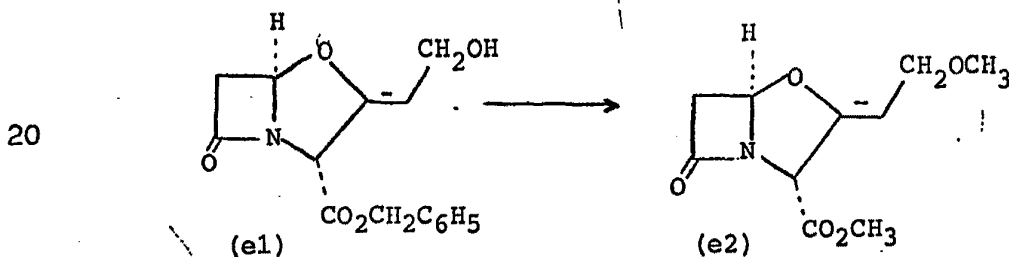
10 (La preparación de los compuestos diazo ha sido des-
crita por Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol.
10/4, cuarta edición).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la in-
vención.

15

EJEMPLO 1

Preparación de metil-clavulanil-O-metil-éter



25

Se hidrogenan 1,5 g de clavulanato de bencilo (e1)
en 10 ml de metanol sobre 0,4 g de paladio al 10 % en carbón,
durante media hora a la temperatura ambiente y a la presión

1 atmosférica. La solución se filtra a través de celite y se
trata con una solución de diazometano en éter a 0°C. La so-
lución se deja a 0°C durante la noche, se evapora el disol-
vente y el aceite se cromatografía en gel de sílice para
5 dar 35 mg como segundo producto crudo eluido (e2). Mediante
una nueva cromatografía se obtienen 15 mg del producto del
título como aceite incoloro.

IR(CHCl₃): 1800, 1750, 1695 cm⁻¹.

10 RMN(CDCl₃): 3,03 (1H, dd, J 17 Hz, J' 1 Hz, 6β-CH),
3,53 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6α-CH), 3,31 (3H, s, OCH₃),
3,79 (3H, s, CO₂CH₃), 4,03 (2H, d, J 7 Hz, CH₂OCH₃), 4,88
(1H, t ancho J 7 Hz, CH olefínico), 5,08 (1H, m, 3-CH), 5,70δ
(1H, dd, J 2,5 Hz, J' 2,5 Hz, 5-CH).

15 Los valores aproximados de la inhibición de β-lactama-
sa, I₅₀, en µg/ml para (e2) son los siguientes:

<u>Escherichia coli</u> JT4	0,9
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,25
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,5
<u>Escherichia coli</u> JT410	3,1
<u>P. moig</u> , Cr.	0,68
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	1,9
<u>Citrobacter mantic</u>	0,45

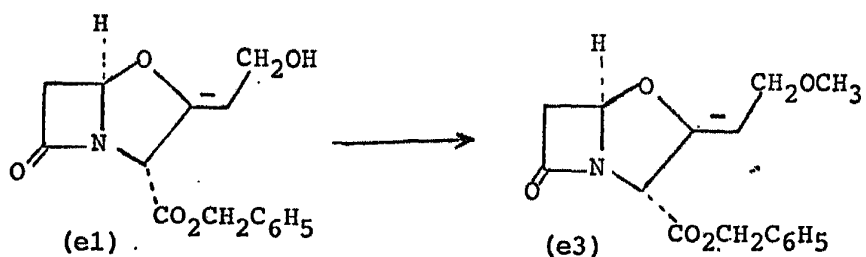
25

1

EJEMPLO 2

Preparación de bencil-clavulanil-O-metil-éter

5



10 Se disuelven 300 mg de clavulanato de bencilo (e1) en 25 ml de dicloruro de metileno seco y se enfría a 0°C. Se añaden 5 gotas de eterato de trifluoruro de boro a 0°C seguidas de una solución de diazometano en éter. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante una hora y se lava tres veces con 25 ml cada vez de una solución de bicarbonato sódico al 3%. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se

15 evapora; por purificación cromatográfica se obtienen 66 mg del compuesto del título (e3).

IR(CHCl₃) : 1800, 1745, 1695 cm⁻¹.

20 RMN(CDCl₃): 3,10 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,35 (3H, s, OCH₃), 3,60 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6α-CH), 4,12 (2H, d, J 8 Hz, CH₂OCH₃), 4,94 (1H, t, J 8 Hz, =CH-CH₂), 5,24 (1H, s ancho, 3-CH), 5,32 (2H, s, CO₂CH₂Ph), 5,82 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,51δ (5H, s, CO₂CH₂Ph).

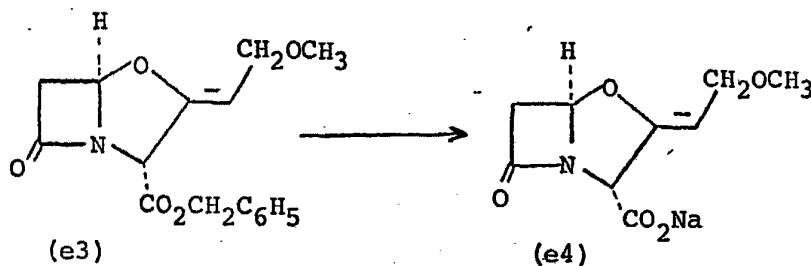
25 Los valores aproximados de la inhibición de β-lactamasa, I₅₀, en µg/ml para (e3) son los siguientes:

1	<u>Escherichia coli</u> JT4	0,1
	<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,05
	<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,05
	<u>Proteus mirabilis</u> C889	<0,07
5	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	1,4
	<u>Pseudomonas dalgleish</u>	<0,07
	<u>Citrobacter mantic</u>	1,1

EJEMPLO 3

Preparación de sodio-clavulanil-O-metil-éter

10



15

Se disuelven 30 mg del éter (e3) en 3 ml de tetra-
hidrofurano y se añaden 10 mg de paladio al 10 % en carbón.
La solución se hidrogena a la temperatura ambiente y a la pre-
sión atmosférica durante 15 minutos, se filtra y se añaden
8,4 mg de bicarbonato sódico en 0,5 ml de agua. Se evapora
el disolvente para dar 15 mg de la sal sódica (e4) en forma
de sólido amorfo después de triturar con éter.

20

IR(disco de KBr): 1790, 1690, 1615 cm^{-1} .

25

RMN(D_2O): 3,07 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,27 (3H, s,
OCH₃), 3,54 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 5 α -CH), 4,04 (2H,

1 d, J 8 Hz, CH_2OCH_3), 4,87 (1H, t, J 8 Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4,93
(1H, s, 3- CH), 5,69 δ (1H, d, J 2,5 Hz, 5- CH).

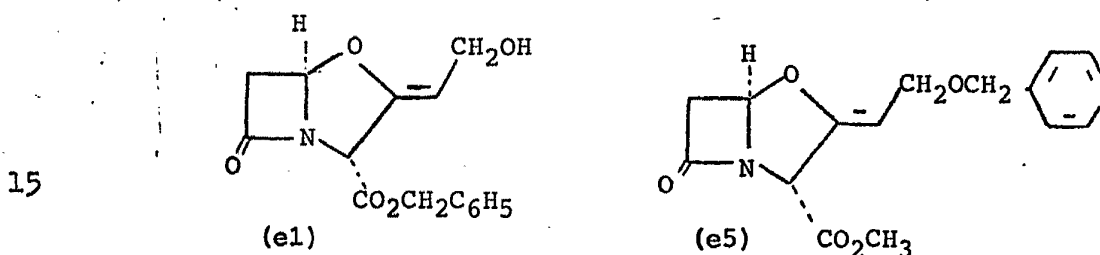
Los valores aproximados de la inhibición de la β -lac-
tamasa, I_{50} , en $\mu\text{g/ml}$ para (e4) son los siguientes:

5

<u>Escherichia coli</u> JT4	0,18
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,07
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,05
<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,01

10 EJEMPLO 4

Preparación de metil-clavulanil-O-bencil-éter



20 Se enfrían a -30°C 300 mg de clavulanato de bencilo
(e1) en 25 ml de cloruro de metileno y se trata con 5 gotas
de eterato de trifluoruro de boro seguidas de una solución
de diazotolueno en éter. La solución se agita a -30°C duran-
te una hora y se lava tres veces con 25 ml cada vez de una
solución de bicarbonato sódico al 3 %. La fase orgánica
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar des-
pués de cromatografiar 150 mg de 3-(2-benciloxietiliden)-7-
25 oxo-4-oxa-1-aza-biciclo [3.2.0]heptan-2-carboxilato de ben-

1 cilo crudo (e5) en forma de aceite. Este último se disuelve
en 5 ml de tetrahidrofurano y se hidrogena a la temperatu-
ra ambiente y a la presión atmosférica sobre 20 mg de paladio
al 10 % en carbón, durante 20 minutos. Se filtra la solución
5 y se trata con una solución de diazometano en éter a 0°C. Por
evaporación del disolvente y cromatografía se obtienen 30 mg
del producto del título (e5) en forma de aceite incoloro.

IR(CHCl₃) : 1800, 1750, 1695 cm⁻¹.

10 RMN(CDCl₃): 3,12 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,62 (1H,
dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6α-CH), 3,89 (3H, s, CO₂CH₃), 4,25
(3H, d, J 8 Hz, =CH-CH₂O), 4,61 (2H, s, OCH₂Ph), 5,02 (1H,
t ancho, J 8 Hz, =CH-CH₂), 5,18 (1H, m, 3-CH), 5,82 (1H, d,
J 2,5 Hz, 5-CH), 7,49 δ (5H, s, OCH₂Ph).

{α}_D²⁰ = +15° (c = 1,37; metanol).

15

Actividad antibacteriana in vitro (μg/ml)

<u>Staphylococcus aureus</u> Oxford	15-31
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	8-15
<u>Klebsiella aerogenes</u> A.	>500

20

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

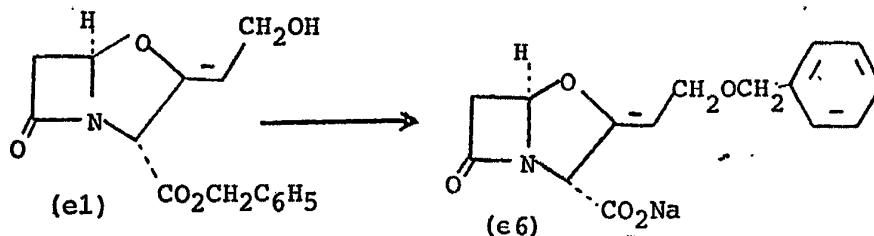
<u>Escherichia coli</u> JT4	0,8
<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,8
<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,005

25

1

EJEMPLO 5Preparación de sodio-clavulanil-O-bencil-éter

5



10

Se disuelven 150 mg de 3-(2-benciletiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de bencilo crudo (e1) en 5 ml de tetrahidrofurano y se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 20 mg de paladio al 10 % en carbón durante 20 minutos. Se filtra la solución y se trata con 15 mg de bicarbonato sódico en 1 ml de agua. Se evapora el disolvente y el residuo se recoge en 10 ml de agua y se lava tres veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo. Se evapora la fase acuosa para dar 35 mg de la sal sódica requerida en forma de sólido amorfo después de triturar con éter (e6).

15

20

IR(KBr) : 1790, 1690, 1615 cm^{-1} .

RMN(D_2O): 3,09 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,59 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,20 (2H, d, J 8 Hz, =CH-CH₂O), 4,48 (2H, s, OCH₂Ph), 4,97 (1H, t ancho, J 8 Hz, =CH-CH₂O), 4,99 (1H, m, 3-CH), 5,74 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,42 δ (5H, s, OCH₂Ph).

25

1 $[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$ (c = 1,15; metanol acuoso al 50 %).

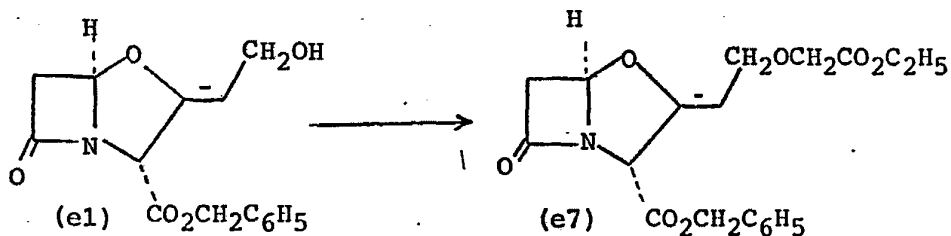
Actividad antibacterina in vitro ($\mu\text{g/ml}$)

	<u>Klebsiella aerogenes A.</u>	125
	<u>Staphylococcus aureus</u> Oxford	4,0
5	<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	8,0
	<u>Inhibición de la β-lactamasa, I_{50} ($\mu\text{g/ml}$)</u>	
	<u>Escherichia coli</u> JT4	0,1
	<u>Klebsiella aerogenes</u> E70	0,04
	<u>Staphylococcus aureus</u> Russell	0,005
10	<u>Proteus mirabilis</u> C889	0,02
	<u>Pseudomonas dalgleish</u>	0,008

EJEMPLO 6

Preparación de bencil-clavulanil-(etoxicarbonil-metil)-éter

15



20

Se disuelven 1,44 g de clavulanato de bencilo (e1) en 100 ml de dicloruro de metileno seco y se añaden a -30°C 25 gotas (0,3 ml) de eterato de fluoruro de boro. Se añaden gota a gota a lo largo de media hora 2,90 g (5 equivalentes) de diazoacetato de etilo en 10 ml de dicloruro de metileno y la mezcla se agita entre -30 y -10°C durante una hora. La solu-

25

1 ción se lava tres veces con 50 ml cada vez de una solución
de bicarbonato sódico al 3 % y se seca sobre sulfato magné-
sico. Se evapora el disolvente a la temperatura ambiente y
el residuo se cromatografía para dar 600 mg del compuesto
5 del título (e7) como aceite incoloro.

IR(CHCl₃) : 1800, 1745, 1695 cm⁻¹

RMN(CDCl₃): 1,29 (3H, t, J 8 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 3,00
(1H, d, J 17 Hz, 6β-CH, 3,50 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz,
6α-CH), 3,97 (2H, s, CH₂CO₂Et), 3,90 a 4,50 (4H, diseño com-
10 plejo, =CH-CH₂ y CO₂CH₂CH₃), 4,79 (1H, t, J 8 Hz, =CH-CH₂),
5,14 (1H, s ancho, 3-CH), 5,23 (2H, s, CO₂CH₂Ph), 5,72 (1H,
d, 2,5 Hz, 5-CH, 7,37 δ (5H, s, CO₂CH₂Ph).

{α}_D²¹ = 35,3° (c = 1,29, metanol).

15 Los valores aproximados de la inhibición de β-lacta-
masa, I₅₀, en µg/ml para (e7) son los siguientes:

Escherichia coli JT4 0,14

Klebsiella aerogenes E70 0,30

Staphylococcus aureus Russell 0,12

Proteus mirabilis C889 1,0

20 Actividad antibacteriana in vitro (µg/ml)

Klebsiella aerogenes A. >500

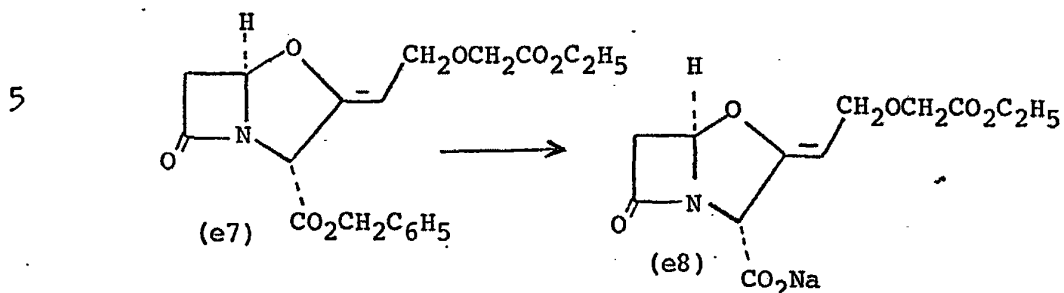
Staphylococcus aureus Oxford 125

Staphylococcus aureus Russell 125

25

1

EJEMPLO 7

Preparación de sodio-clavulanil-(etoxicarbonil-metil)-éter

10 Se disuelven 188 mg del éster (e7) en 5 ml de tetra-
hidrofurano seco y se añaden 65 mg de paladio al 10 % en car-
bón. La solución se hidrogena a la temperatura ambiente y a
la presión atmosférica durante 15 minutos, se filtra la so-
lución a través de kieselguhr y se añaden 42 mg de bicarbona-
to sódico en 1 ml de agua. Se evapora el disolvente y el re-
15 sido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con butanol/-
etanol/agua 4:1:1. Por trituración del producto con éter se
obtienen 95 mg de la sal sódica en forma de sólido amorfo (e8).

IR(KBr) : 1790, 1740, 1690, 1600 cm^{-1} .

20 RMN(D_2O): 1,27 (3H, t, J 8 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,09 (1H,
d, J 17 Hz, 6 $\beta\text{-CH}$), 3,57 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6 $\alpha\text{-CH}$),
4,14 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4,21 (4H, doblete y cuartete super-
puesto, J = J' 8 Hz, $=\text{CH-CH}_2-$ y $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,86 (1H, t, J
8 Hz, $=\text{CH-CH}_2-$), 4,96 (1H, s ancho, 3- CH), 4,71 δ (1H, d, J
2,5 Hz, 5- CH).

25

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 36,5^\circ$ (c = 1,15; metanol acuoso al 50 %).

1 Los valores aproximados de la inhibición de la β -lac-
tamasa, I_{50} , en $\mu\text{g/ml}$ para (e8) son los siguientes:

Escherichia coli JT4 0,16

Klebsiella aerogenes E70 0,034

5 Staphylococcus aureus Russell 0,044

Proteus mirabilis C889 0,025

Actividad antibacteriana in vitro ($\mu\text{g/ml}$)

Escherichia coli 10418 31,0

Klebsiella aerogenes A. 15,0

10 Proteus mirabilis C977 62,0

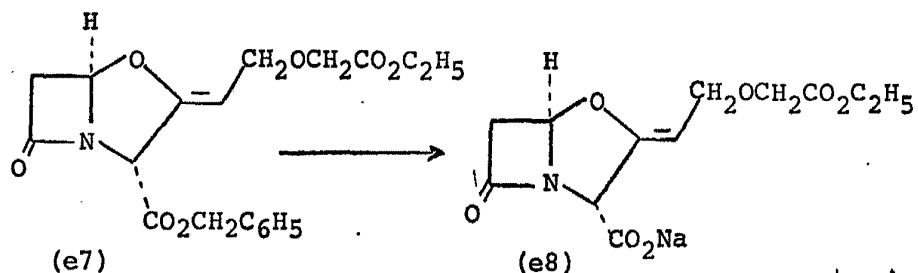
Staphylococcus aureus Oxford 15,0

Staphylococcus aureus Russell 15,0

EJEMPLO 8

Preparación de sodio-clavulanil-(etoxicarbonil-metil)-éter

15

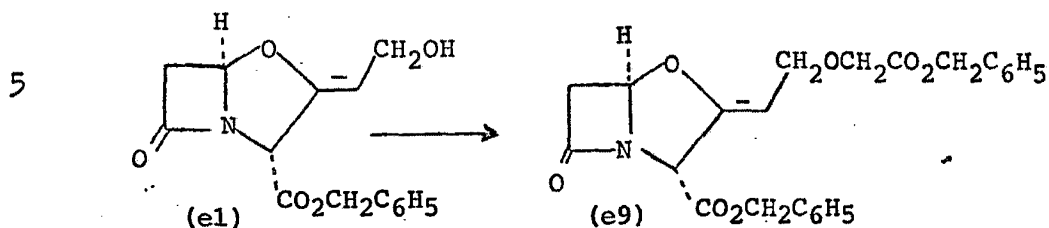


20

Se hidrolizan 112 mg del éster (e7) empleando sosa
1N a pH constante (utilizando un estator de pH) hasta que la
hidrólisis es completa. Por cromatografía se obtienen 15 mg
de la sal sódica en forma de sólido amorfo después de tritu-
rar con éter (e8).

25

1

EJEMPLO 9Preparación de bencil-clavulanil (bencilcarbonil-metil)-éter

10 Se disuelven 1,8 g de clavulanato de bencilo (e1) en 100 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 25 gotas (0,3 ml) de eterato de trifluoruro de boro a -30°C . Se añaden gota a gota a lo largo de media hora 5 g de diazoacetato de bencilo (pureza 66 %) en 20 ml de cloruro de metileno a -30°C y la mezcla se agita entre -30 y -10°C durante una hora. La

15 solución se lava dos veces con 50 ml cada vez de una solución de bicarbonato sódico al 3 % y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente a la temperatura ambiente y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

20 hexano/acetato de etilo. El aceite algo impuro resultante se cromatografía de nuevo para dar 0,32 g del material del título puro (e9) en forma de aceite incoloro.

IR (película): 1800, 1760, 1750, 1695 cm^{-1} .

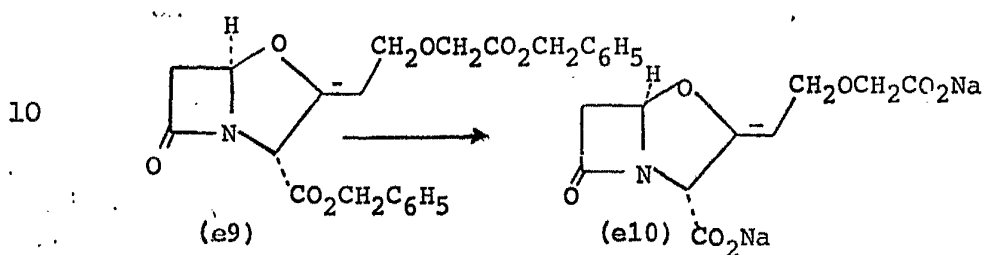
25 RMN(CDCl_3) : 7,29 (10H, H aromático), 5,58 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 5,13 (4H, CH_2Ph), 5,03 (1H, 3-CH), 4,79 (1H, t, J 7 Hz, =CH- CH_2), 4,16 (2H, d, J 8 Hz, =CH- CH_2 -), 4,00 (2H,

1 s, =CH-CH₂-O-CH₂-), 3,40-2,95 δ (2H, dd, J 18 Hz, 6-CH₂).

El diazoacetato de bencilo se prepara por reacción
de cloroformiato de bencilo y diazometano a 4°C durante 3
días, obteniéndose el producto en forma de aceite con una
5 pureza del 66 %.

EJEMPLO 10

Preparación de disodio-clavulanil-(carboximetil)-éter



Se disuelven 260 mg del éster (e9) en 12 ml de una
15 mezcla 5:1 de tetrahidrofurano y agua y se añaden 100 mg de
bicarbonato sódico y 150 mg de paladio al 10 % en carbón. La
solución se hidrogena a la temperatura ambiente y a la pre-
sión atmosférica durante 30 minutos, se filtra y evapora pa-
ra dar la sal disódica deseada (e10).

20 IR(KBr): 1780, 1685, 1600, 1425 cm⁻¹.

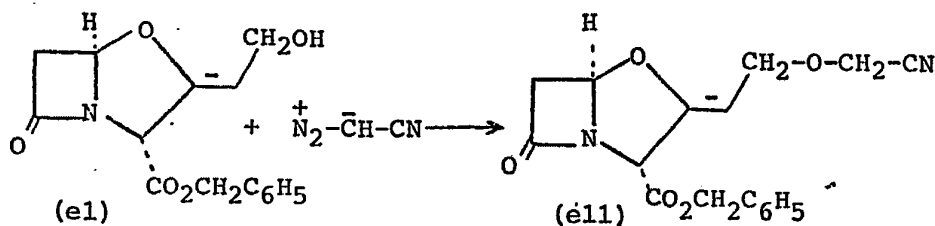
25

1

EJEMPLO 11

Preparación de 9-(O-cianometil)clavulanato de bencilo

5



10

15

20

25

Una solución de 5,18 g de clavulanato de bencilo (e1) en 50 ml de dicloruro de metileno se seca sobre tamices moleculares 4A y se filtra. La solución se enfría entre -40 y -30°C y se añade 1 ml de eterato de trifluoruro de boro. Se añade gota a gota a lo largo de una hora una solución de diazoacetnitrilo (preparada a partir de 9,3 g de hidrocloreuro de aminoacetnitrilo como en la obra de Houben-Weyl, vol. 10/4) en 250 ml de cloruro de metileno, manteniendo la temperatura entre -40 y -30°C. Después se deja calentar la mezcla a -10°C. Al cabo de una hora a -10°C, la solución se lava tres veces con 200 ml de una solución diluída de bicarbonato sódico, se seca sobre cloruro cálcico y se evapora para dar una goma parda. El producto se purifica por cromatografía en columna (Kieselgel; ciclohexano/acetato de etilo 3:1 seguido de 1:1) para dar un producto ligeramente impuro. Repitiendo la cromatografía (en el mismo sistema) se obtienen 1,56 g del producto deseado (e11).

1

IR (película): 1805, 1750, 1698 cm^{-1} .

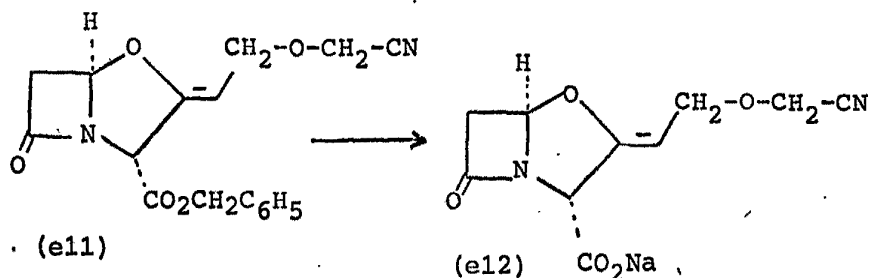
5

RMN(CDCl_3): δ 3,02 (1H, doblete, J 17 Hz), 3,45 (1H, doblete, J 17 Hz y 3 Hz), 4,01 (2H, singlete), 4,14 (2H, doblete, J 7 Hz), 4,70 (1H, triplete con copulación fino, J tira 7 Hz), 5,06 (1H, singlete), 5,14 (2H, singlete), 5,66 (1H, singlete con copulación fina), 3,28 (5H, singlete).

EJEMPLO 12

Preparación de 9-(O-cianometil)clavulanato sódico

10



15

20

25

Una mezcla de 1,56 g de 9-(O-cianometil)clavulanato de bencilo (e11) y 0,399 g de bicarbonato sódico en 30 ml de una mezcla 5:1 de tetrahidrofurano y agua se hidrogena sobre 0,5 g de paladio al 10 % en carbón, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, hasta que se ha absorbido la cantidad requerida de hidrógeno. Después se filtra la mezcla y el catalizador se lava con agua. Los filtrados combinados se evaporan después hasta que se ha separado la mayor parte del tetrahidrofurano. La solución acuosa residual se lava con acetato de etilo y se liofiliza para dar 913 mg del producto deseado (e12) en forma de sólido pardo.

1 Una muestra de 535 mg se pasa por una columna corta de Kieselgel empleando como disolvente n-butanol/agua/etanol (4:1:1) para dar 213 mg de (e12) en forma de sólido amarillo pálido.

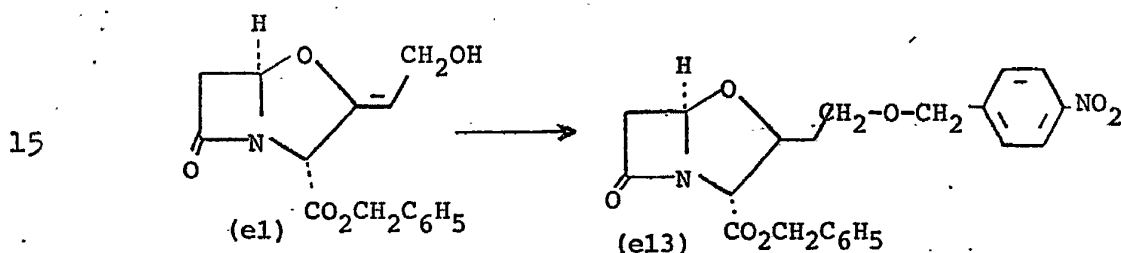
5 RMN(D₂O): δ 3,24 (1H, doblete, J 16 Hz), 3,66 (1H, doblete, J 16 Hz y 3 Hz), 4,30 (2H, doblete, J 7 Hz), 4,40 (2H, singlete), 4,91 (1H, triplete con copulación fina, J 7 Hz), 5,00 (1H, singlete), 5,78 (1H, doblete, 3 Hz).

IR (disco de KBr): 1780, 1610 (ancho) cm⁻¹.

10

EJEMPLO 13

Preparación de 9-{O-(4-nitrobencil)}clavulanato de bencilo



20

Una solución de 4,33 g de clavulanato de bencilo (e1) en 50 ml de cloruro de metileno se seca sobre tamices moleculares 4A durante media hora. Después se filtra la solución y se enfría a -30°C. A continuación se añaden 0,8 ml de eterato de trifluoruro de boro. Después se añade a la solución agitada a -30°C, durante una hora, una solución de 7,34 g de 4-nitrofenildiazometano en 150 ml de cloruro de metileno. Después la mezcla se calienta a -10°C durante un periodo de una

25

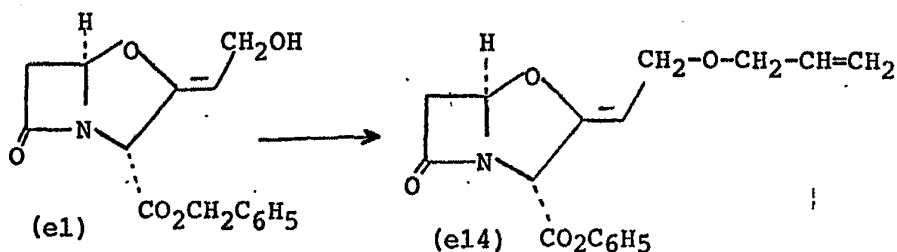
1 hora. A continuación se lava la solución tres veces con 150
ml cada vez de solución de bicarbonato sódico, se seca so-
bre sulfato magnésico y se evapora. Repitiendo la cromato-
5 graffía (dos veces con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 y una
vez con cloruro de metileno como eluyente) sobre Kieselgel
H se obtienen 230 mg del éter puro (e13).

IR (película): 1800, 1750, 1700, 1520 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 2,98 (1H, doblete, J 17 Hz), 3,44 (1H,
10 doble doblete, J 17 Hz y 3 Hz), 4,09 (2H, doblete, J 7 Hz),
3,45 (2H, singlete), 4,8 (1H, triplete con copulación fina,
J 7 Hz), 5,05 (1H, singlete), 5,14 (2H, singlete), 5,63 (1H,
doblete con copulación fina), 7,27 (5H, singlete), 7,38 (2H,
doblete, J 9 Hz), 8,11 (3H, doblete, J 9 Hz).

EJEMPLO 14

Preparación de 9-(O-alil)clavulanato de bencilo



(i) N-Nitroso-N-alilbenzamida

25 Se agrega una solución de 24,1 g de dióxido de nitró-
geno en 150 ml de tetracloruro de carbono a una mezcla agi-
tada de 45 g de acetato sódico anhidro y 150 ml de tetraclo-

1 ruro de carbono a -20°C . Se añaden 28,4 g de N-alilbenzami-
da en 150 ml de tetracloruro de carbono a la mezcla agitada
a -5°C , que después se agita a 0°C durante media hora. Esta
mezcla se lava dos veces con 400 ml cada vez de bicarbonato
5 sódico acuoso, se seca y se evapora para dar 28,5 g de N-
nitroso-N-alilbenzamida.

ν_{max} (película líquida): 1710, 1650, 1600, 1570,
1355, 1285, 1155, 1040 y 920 cm^{-1} .

10 δ (CDCl_3): 7,83-7,20 (5H, m, ArH), 6,03-4,83 (3H, m,
=H), y 4,33 (2H, d ancho, J 4 Hz).

(ii) 3-Diazoprop-1-eno

Se añaden 4,53 ml de pirrolidina a una solución de
9,5 g de N-nitroso-N-alilbenzamida en 100 ml de cloruro de
metileno a -20°C y la mezcla se agita a -20°C durante 15 minu-
15 tos para dar una solución de 3-diazoprop-1-eno.

ν_{max} (CH_2Cl_2): 2030 cm^{-1} .

Esta solución se mantiene después a 0°C hasta que
se utiliza.

(iii) 9-(O)-Alilclavulanato de bencilo

20 Se agrega 1 ml de eterato de trifluoruro de boro a
una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo en 150 ml
de cloruro de metileno a -30°C . La mezcla a -30°C se añade la
solución de 3-diazoprop-1-eno antes preparada y la solución
se agita entre -30 y -10°C durante una hora. Después se la-
25 va dos veces con 200 ml de solución acuosa cada vez de bicar-

1 bonato sódico, se seca y evapora para dar un producto crudo
en forma de aceite que se cromatografía sobre 50 g de gel
de sílice. Por elución de la columna con ciclohexano/acetato
de etilo se obtienen 0,92 g de 9-(O)-alilclavulanato de ben-
5 cilo en forma de líquido incoloro, $[\alpha]_D +45,3^\circ$ (CHCl₃; c 1,0).

ν_{\max} (película líquida): 1800, 1750, 1695, 1300,
1155, 1030, 1010, 995 cm⁻¹.

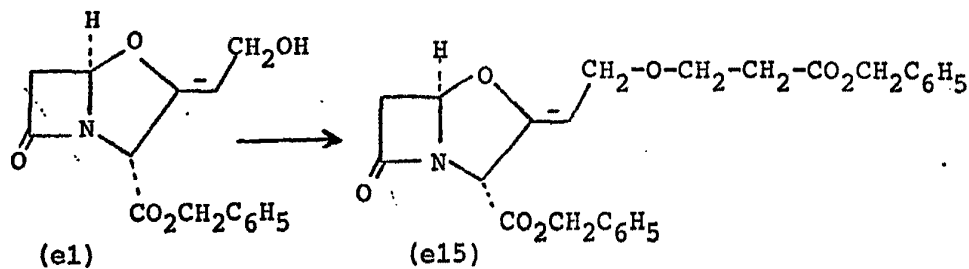
δ (CDCl₃): 7,37 (5H, s, Ar-H), 6,05-5,70 (1H, m, C=C^H),
5,60 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 5,30-5,10 (2H, m, -CH₂-CH=C^H),
10 5,13 (2H, s, -CH₂Ph), 5,03 (1H, m, 3-CH), 4,79 (1H, t ancho,
 J 8 Hz, 8-CH), 4,01 (2H, d, J 8 Hz, 9-CH₂), 3,86 (2H, d ancho,
 J 7 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 3,41 (1H, dd, J 18 Hz, J' 2,5 Hz, 6 α -CH),
2,98 (1H, d, J 18 Hz, 6 β -CH).

15 (Encontrado: C, 65,85; H, 5,65; N, 4,45 %. C₁₈H₁₉NO₅
requiere: C, 65,65; H, 5,8; N, 4,25 %).

EJEMPLO 15

Preparación de 9-[O-(2-benciloxycarboniletíl)] clavulanato de
bencilo

20



25

1 (i) N-Nitroso-N-benciloxicarbonil-β-alanato de bencilo

Se añade una solución de 6,9 g de dióxido de nitrógeno en 40 ml de tetracloruro de carbono a una solución agitada de 12,3 g de acetato sódico anhidro y 40 ml de tetracloruro de carbono a -20°C. A la mezcla agitada a -5°C se añaden 12,95 g de N-benciloxicarbonil-β-alanato de bencilo en 50 ml de tetracloruro de carbono y después se agita a 0°C durante media hora. La mezcla de reacción se lava dos veces con 100 ml cada vez de solución acuosa de bicarbonato sódico y la solución en tetracloruro de carbono se seca y evapora para dar 12,5 g de N-nitroso-N-benciloxicarbonil-β-alanato de bencilo en forma de aceite.

$\nu_{\max}(\text{CCl}_4)$: 1745, 1705, 1520, 1400, 1350, 1175, 1140, 1095, 960 cm^{-1} .

15 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7,30 (10 H, s, ArH), 5,46 (2H, s, CH_2Ph), 4,90 (2H, s, CH_2Ph), 3,92 (2H, t, J 7 Hz) y 2,36 (2H, t, J 7 Hz). (El espectro RMN indica que el material de partida de este aceite tiene solamente una pureza de alrededor del 73 %).

20 (ii) 9-[O-(2-Benciloxicarboniletíl)]clavulanato de bencilo

Se añaden 0,58 ml de pirrolidina a una solución de 3,24 g de N-nitroso-N-benciloxicarbonil-β-alanato de bencilo en 25 ml de cloruro de metileno a -20°C y la mezcla se agita a -20°C durante 15 minutos para dar una solución de 3-diazo-propionato de bencilo que se mantiene a 0°C hasta la siguiente

1 etapa.

Se añaden 0,5 ml de eterato de trifluoruro de boro a una solución de 1 g de clavulanato de bencilo en 150 ml de cloruro de metileno a -30°C . La solución de 3-diazopropionato de bencilo antes preparada se agrega a la mezcla a -30°C y la solución se agita entre -30 y -10°C durante una hora. Esta solución se lava dos veces con 50 ml cada vez de solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca y evapora para dar el producto crudo en forma de aceite que se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice. Por elución de la columna con ciclohexano/acetato de etilo se obtienen 0,21 g de 9-{O-(2-benciloxicarboniletíl)}clavulanato de bencilo (e15) en forma de líquido incoloro, $[\alpha]_D^{25} 29,3^{\circ}$ (CHCl_3 ; c, 1,0).

ν_{max} (película líquida): 1805, 1740, 1700, 1240, 1170, 1100, 1040 y 1020 cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 7,28 (10H, s, Ar-H), 5,60 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 5,14 (2H, s, CH_2Ph), 5,09 (2H, s, CH_2Ph), 5,02 (1H, m, 3-CH), 4,74 (1H, t ancho, J 8 Hz, 8-CH), 4,01 (2H, d ancho, J 8 Hz, 9- CH_2), 3,60 (2H, t, J 7 Hz), 3,41 (1H, dd, J 18 Hz, J' 2,5 Hz, 6 α -CH), 2,99 (1H, d, J 18 Hz, 6 β -CH) y 2,57 (2H, t, J 7 Hz).

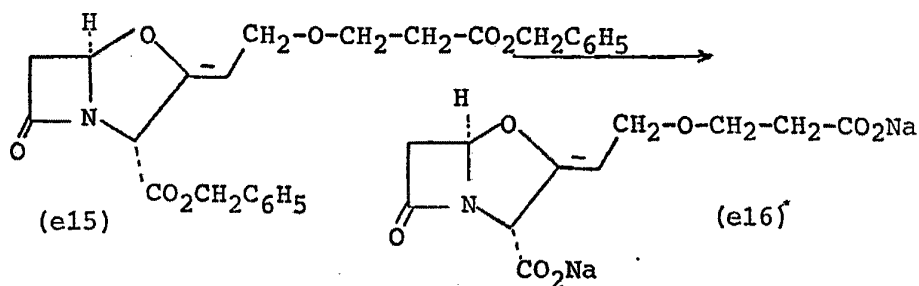
\underline{M}^+ 451,1626, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ requiere: \underline{M}^+ 451,1631.

25

1

EJEMPLO 16Preparación de 9-{O-(2-carboxietil)}clavulanato disódico

5



10

Una mezcla de 0,17 g de 9-{O-(2-benciloxicarbonietil)}
 clavulanato de bencilo (e15) y 0,063 g de bicarbonato sódico
 en 12 ml de una mezcla 5:1 de tetrahidrofurano y agua se hi-
 drogena en presencia de 0,1 g de paladio al 10 % en carbón a
 la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, durante
 media hora. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora pa-
 ra dar 0,084 g de 9-{O-(2-carboxietil)}clavulanato disódico
 (e16).

15

ν_{\max} (KBr): 1760, 1690, 1620, 1390, 1310, 1195, 1155,
 1085, 1040 y 895 cm^{-1} .

20

δ (D_2O): 5,65 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), -4,87 (1H, s,
 3-CH), 4,81 (1H, t ancho, J 8 Hz, 8-CH), 4,06 (2H, d, J 8
 Hz, 9- CH_2), 3,63 (3H, t, J 7 Hz), 3,51 (1H, dd, J 18 Hz,
 J' 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,05 (1H, d, J 18 Hz, 6 β -CH) y 2,49 (3H,
 t, J 7 Hz).

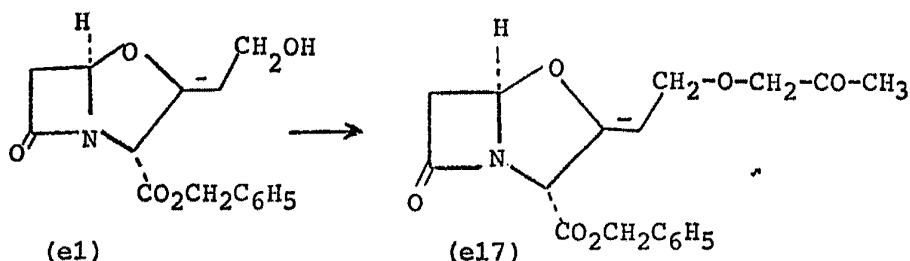
25

1

EJEMPLO 17

Preparación de 9-acetonilclavulanato de bencilo

5



10 A una solución de 1,0 g de clavulanato de bencilo (e1) y 1,4 g de diazoacetona en 30 ml de cloruro de metileno se añaden 20 gotas de dietileterato de trifluoruro de boro y la solución se agita a -10°C durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se apaga con solución diluída de bicarbonato. El extracto orgánico se lava con solución de cloruro sódico,

15 se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano) se obtienen 190 mg del producto del título (e17) en forma de aceite incoloro.

20 IR(CHCl₃) : 1800, 1730-1760, 1695 cm⁻¹.
 RMN(CDCl₃): 2,10 (3H, s, -CH₃), 2,96 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,36 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, 6α-CH), 3,99 (2H, d, J 7 Hz, =CH-CH₂), 4,68 (1H, t, J 7 Hz =CH-CH₂), 5,03 (1H, s ancho, 3-CH), 5,20 (2H, s, -CH₂Ph), 5,70 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,33 (5H, s, CO₂CH₂Ph).

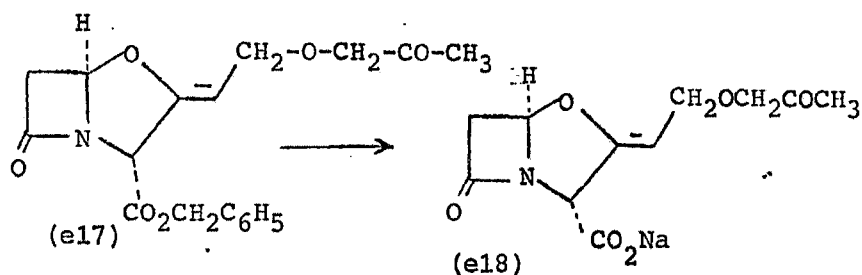
25

M⁺ (espectrometría de masas): 345.

1

EJEMPLO 18Preparación de 9-acetonil-clavulanato sódico

5



10

Se hidrogenan 80 mg del éster acetonil-éter-bencílico (e17) en una mezcla 5:1 de tetrahydrofurano/agua en presencia de 5 mg de bicarbonato sódico y 30 mg de paladio al 10 % en carbón. Al cabo de 20 minutos se separa el catalizador por filtración. El filtrado se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo antes de liofilizar. Así se obtiene el producto del título en forma de sólido blanquecino.

15

IR (KBr): 1780, 1720, 1690, 1610 cm^{-1} .

20

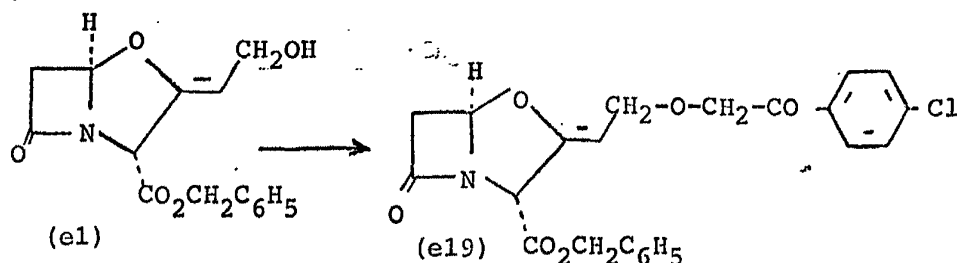
RMN(CDCl_3): 2,09 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,00 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,45 (1H, dd, J 17 Hz; J' 2,5 Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,08 (2H, d, J 8 Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4,18 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 4,80 (1H, t, J 8 Hz, $=\text{CH}$), 4,90 (1H, s, 3-CH), 5,65 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH).

25

1

EJEMPLO 19Preparación de 9-(4-clorofenacil)clavulanato de bencilo

5



10

Se disuelven 500 mg de clavulanato de bencilo (e1) en 25 ml de cloruro de metileno y se tratan con 0,90 g de α -diazop-*p*-cloroacetofenona. A la solución agitada a -20°C se añaden 0,1 ml de eterato de fluoruro de boro. La solución se agita entre -20 y -10°C durante 2,0 horas, se lava dos veces con solución diluída de bicarbonato sódico y el extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente y cromatografía en gel de sílice (eluyendo con cloroformo) se obtienen 130 mg del compuesto del título (e19).

15

20

IR(CHCl_3): 1805, 1750, 1695 cm^{-1} .

RMN(CDCl_3): 3,10 (1H, d, J 17 Hz, $\beta\text{-CH}$), 3,60 (1H, dd, J 17 Hz, J' 2,5 Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,36 (2H, s J 7 Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$), 4,74 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{C}=\text{O}$), 5,00 (1H, t, J 7 Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,26 (1H, s ancho, 3-CH), 5,37 (2H, s, $\text{C}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5,82 (1H, d J 2,5 Hz, 5-CH), 7,48-8,12 (9H, m, arilo).

25

1

EJEMPLO 20

Actividad biológica

5

a. Cuando se administran a ratones los compuestos de esta invención no presentan un alto nivel de toxicidad, por ejemplo por administración subcutánea, los compuestos de los Ejemplos 5 y 12 presentan unos valores DL₅₀ superiores a 250 mg/kg.

10

b. Cuando se analizan en los ensayos de CMI normalizadas en combinación con ampicilina, los compuestos de esta invención aumentan la eficacia de la penicilina frente a diversos organismos Gram-positivos y Gram-negativos tales como cepas de Staphylococcus aureus Russell, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis y Escherichia coli; por ejemplo, se obtuvieron los siguientes valores de la CMI contra Staphylococcus aureus Russell para la ampicilina en presencia 1 µg/ml de ciertos compuestos de la invención:

15

Compuesto del									
Ejemplo núm. :	3	5	9	10	11	14	15	16	
CMI (µg/ml) :	2	0,3	1,6	3	1,25	1,25	1	1	

20

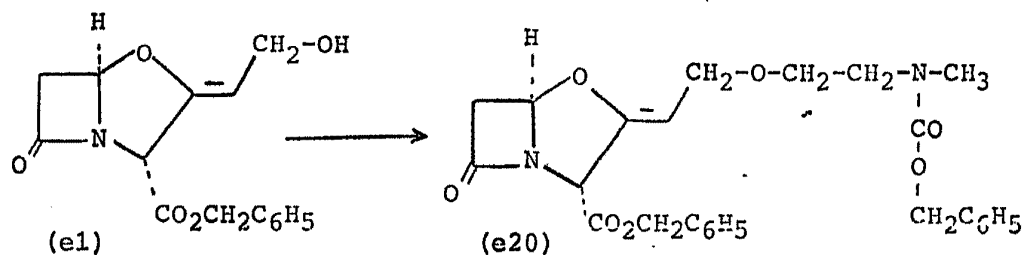
La ampicilina en ausencia del agente sinérgico no inhibe el crecimiento del organismo de ensayo a una concentración de 250 µg/ml. Ninguno de los agentes sinérgicos inhibe el crecimiento del organismo de ensayo a 5 µg/ml.

25

1

EJEMPLO 21Preparación de 9-[2-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)etil]clavulanato de bencilo

5



10

(i) N-Metil-N'-nitroso-N,N'-dibenciloxycarbonil-1,2-diamino
etano

15

20

25

A 90 ml de tetracloruro de carbono agitados entre -5 y +10°C se añaden 27,8 g de acetato sódico anhidro seguidos de una solución de 15,6 g de dióxido de nitrógeno en 90 ml de tetracloruro de carbono, a una velocidad tal que la temperatura no pasa de -5°. Después se añade una solución de 29 g de N-metil-N,N'-dibenciloxycarbonil-1,2-diaminoetano en 90 ml de tetracloruro de carbono a la solución agitada, a lo largo de 40 minutos, manteniendo la temperatura a -10°. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 2 horas. Después la mezcla se lava con un exceso de solución de bicarbonato sódico, se extrae la fase acuosa con tetracloruro de carbono y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 29,8 g de un material con una pureza del 80 % aproximadamente.

1

(ii) N-Metil-N,N'-dibenciloxicarbonil-1,2-diaminoetano

5

A una solución agitada de 7,4 g de N-metil-1,2-diaminoetano y 20,2 g de trietilamina en 50 ml de cloroformo a 0° se añaden gota a gota a lo largo de 30 minutos 34,1 g de cloroformiato de bencilo. Después la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente durante una hora. A continuación la solución orgánica se lava con agua, con una solución de ácido cítrico, con una solución de bicarbonato sódico y finalmente de nuevo con agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 29,6 g de un aceite amarillo.

10

(iii) 9-(2-Benciloxicarbonil-N-metilamino)etil}clavulanato de bencilo

15

Una solución agitada de 3,71 g de N-metil-N'-nitroso-N,N'-dibenciloxicarbonil-1,2-diaminoetano en 10 ml de cloruro de metileno se enfría a -30° y se trata con 0,71 g de pirrolidina. La mezcla se agita entre -25 y 30° durante media hora y después se utiliza como se describe más adelante.

20

Una solución de 1,0 g de clavulanato de bencilo en 10 ml de cloruro de metileno se enfría a -30° y se trata con 0,5 ml de eterato de trifluoruro de boro. Después se añade a la solución agitada la solución del compuesto diazo antes preparada, a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de -25°. Después se agita la mezcla durante una hora elevando gradualmente la temperatura hasta -10°. A conti-

25

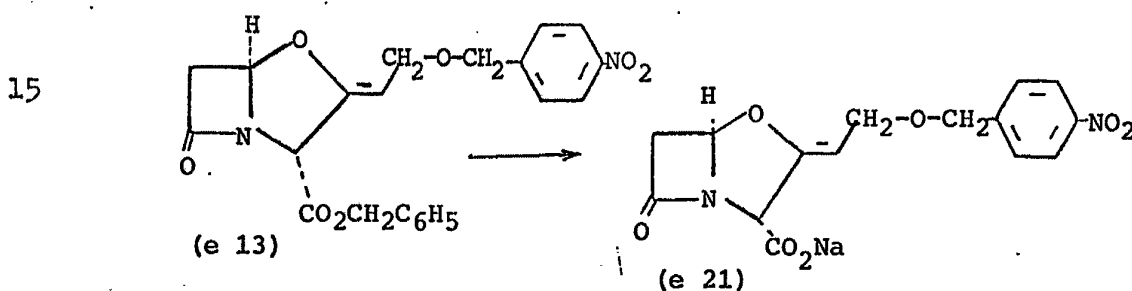
1 nuación se añade un exceso de solución de bicarbonato sódico
enfriada con hielo y se separa la fase orgánica. La fase
acuosa se extrae con cloruro de metileno y las fases
5 orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sul-
fato magnésico y se evaporan. Por cromatografía repetida del
residuo se obtiene el éter deseado (e20).

IR(película): (No hay absorción de OH), 1800, 1745
y 1700 cm^{-1} .

10 Las propiedades de cromatografía en capa fina con-
cuerdan con la fórmula.

EJEMPLO 22

Preparación de 9-{O-(4-nitrobencil)}clavulanato sódico



20 Una solución de 110 mg de 9-{O-(4-nitrobencil)}clavu-
lanato de bencilo (e13) y 21,7 mg de bicarbonato sódico en
8 ml de una mezcla 5:1 de tetrahidrofurano y agua se hidroge-
na sobre 68 mg de paladio al 10 % en carbón durante 15 minu-
tos. La solución se filtra a través de celite y el sólido se
25 lava con agua. Se evaporan los filtrados combinados para se-
parar la mayor parte del tetrahidrofurano y la solución acuo-

1 sa residual se lava con acetato de etilo. Después se evapora
la solución acuosa y la goma residual se purifica por cromatografía
5 en columna (Kieselgel H, n-butanol/agua/etanol 4:1:1 como eluyente) para dar 39 mg del producto (e21) en
forma de sólido amarillo (pureza estimada: 70 %).

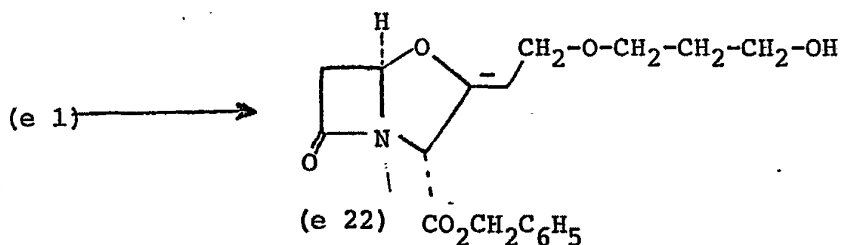
IR (KBr): 1790, 1605 (ancho) cm^{-1} .

RMN(DMSO: 2,83 (1H, doblete, J 17 Hz), 3,41 (1H, doblete
10 doblete, J 17 Hz y 3 Hz), 3,88 (2H, doblete, J 7 Hz),
4,4 (2H, singlete), 4,52 (1H, singlete), 4,67 (1H, multiplete),
5,57 (1H, singlete con copulación fina), 6,46 (2H, doblete, J 9 Hz),
6,89 (2H, doblete, J 9 Hz).

EJEMPLO 23

Preparación de 9- O-(3-hidroxiopropil) clavulanato de bencilo

15



20

(i) N,O-Bis(benciloxicarbonil)-3-aminopropanol

25

Se añaden gota a gota 47 ml de cloroformiato de bencilo a una solución agitada de 11,4 ml de 3-aminopropanol en 150 ml de piridina a 0°. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Esta se vierte en 300 ml de agua de hielo y se extrae tres veces con 200 ml cada vez

1 de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava tres ve-
ces con 400 ml cada vez de ácido clorhídrico 5M, se seca so-
bre carbonato sódico-sulfato magnésico anhidro y se evapora
5 para dar 30,23 g del compuesto deseado en forma de aceite
contaminado con un poco de carbonato de dimetilo.

(ii) N-Nitroso-N,O-bis(benciloxicarbonil)-3-aminopropanol

Se añaden 45 g de acetato sódico anhidro a 150 ml de
tetracloruro de carbono a 0° y la mezcla se enfría a -20°
y después se agrega a una solución de 24,1 g de dióxido de
10 nitrógeno en 150 ml de tetracloruro de carbono. A la mezcla
agitada a -5° se añade una solución de 30,23 g de N,O-bis-
(benciloxicarbonil)-3-aminopropanol en 150 ml de tetracloruro
de carbono y después se agita a 0° durante media hora. La mez-
cla de reacción se lava dos veces con 400 ml cada vez de solu-
15 ción acuosa de bicarbonato sódico, se seca y se evapora para
dar 31,23 g del compuesto deseado en forma de aceite.

ν_{\max} (película líquida): 1750, 1510, 1400, 1260, 1125
y 1035.

(iii) 9-O-(3-benciloxicarboniloxipropil)clavulanato de bencilo

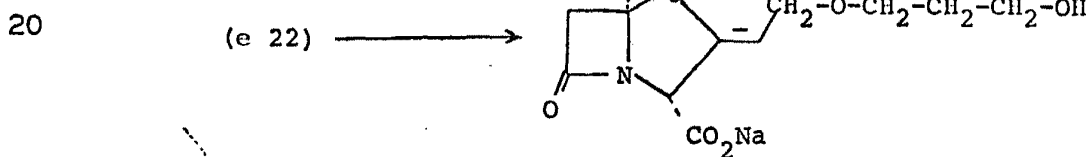
20 Se añaden 4,94 ml de pirrolidina a una solución de
31,22 g de N-nitroso-N,O-bis(benciloxicarbonil)-3-aminoprop-
anol (0,056 moles en la mezcla) en 100 ml de cloruro de metile-
no a -20° a lo largo de 15 minutos para dar una solución de
3-diazo-O-benciloxicarbonil-propanol. ν_{\max} (CH_2Cl_2) 2030 cm^{-1} .
25 Esta solución se mantiene a 0° para la próxima etapa.

1 Se añade 1 ml de eterato de trifluoruro de boro a
una solución de 3 g de clavulanato de bencilo en 150 ml de
cloruro de metileno a -30°. La solución de 3-diazo-O-bencil-
oxycarbonilpropanol antes preparada se agrega a la mezcla
5 a -30° y se agita la solución entre -30 y -10° durante una
hora. Se lava dos veces con 200 ml de solución acuosa de bi-
carbonato sódico, se seca y se evapora para dar un aceite
que se cromatografía sobre 80 g de gel de sílice. La elución
de la columna con ciclohexano/acetato de etilo se obtiene en
10 1,5 g del compuesto del título (e22).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7,36 (2H, s, ArH), 5,70 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 5,18 (4H, s, CH_2Ph), 5,13 (1H, m, 3-CH), 4,84 (1H, t ancho, J 8 Hz, 8-CH), 4,26 (1H, t, J 6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCBz}$), 4,06 (1H, d, J 8 Hz, 9- CH_2), 3,60-3,26 (4H, m, O- CH_2CH_2 y 6 α -CH), 15 3,02 (1H, d, J 18 Hz, 6 β -CH) y 1,86 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EJEMPLO 24

Preparación de 9-O-(3-hidroxipropil)clavulanato sódico

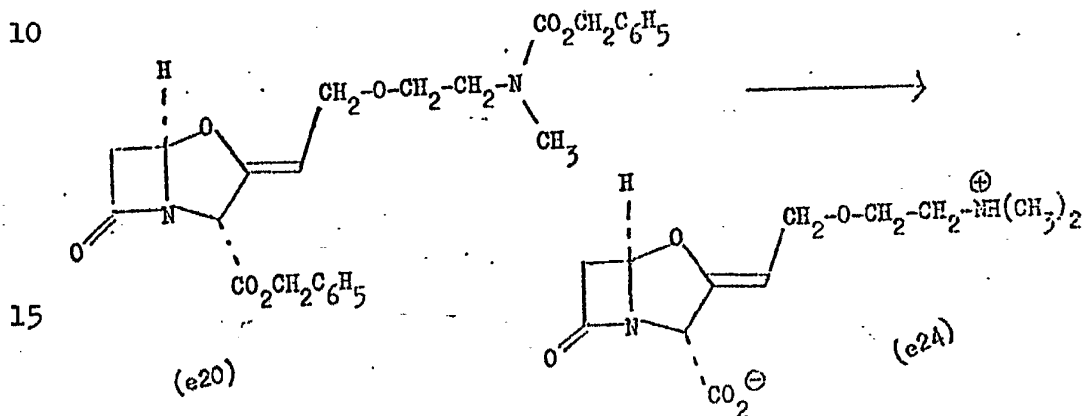


25 Una mezcla de 0,5 g de 9-O-(3-benciloxicarboniloxi-
propil)clavulanato de bencilo y 0,05 g de bicarbonato sódico
en 12 ml de una mezcla de tetrahidrofurano-agua (S = 1) se

1 hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en presencia de 0,3 g de paladio al 10 % en carbón, durante 15 minutos. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora para dar un aceite que se reparte entre agua y acetato de etilo. La fracción acuosa se liofiliza para dar el compuesto del título con un espectro de RMN concordante.

EJEMPLO 25

Acido 9-O-N-Metilaminoetil. clavulánico:



20 Se hidrogenan 90 mg, de una solución de éster bencilo (e20) en 5 ml. de tetrahidrofurano y 1 ml. de agua sobre 10 % de carbón de paladio durante 15 minutos. El catalizador se filtra y se lava con agua.

Los filtrados combinados se evaporan para quitar el tetrahidrofurano y la solución acuosa se extracta dos veces con cetato de etilo.

25 La solución acuosa se evapora y el residuo se purifica por columna de cromatografía (povos de celulosa de -

1 Whatman CC31 con butanol:agua: etanol en relación 4:1:1 como eluyente) para dar 15 mg. del producto deseado (e 24).

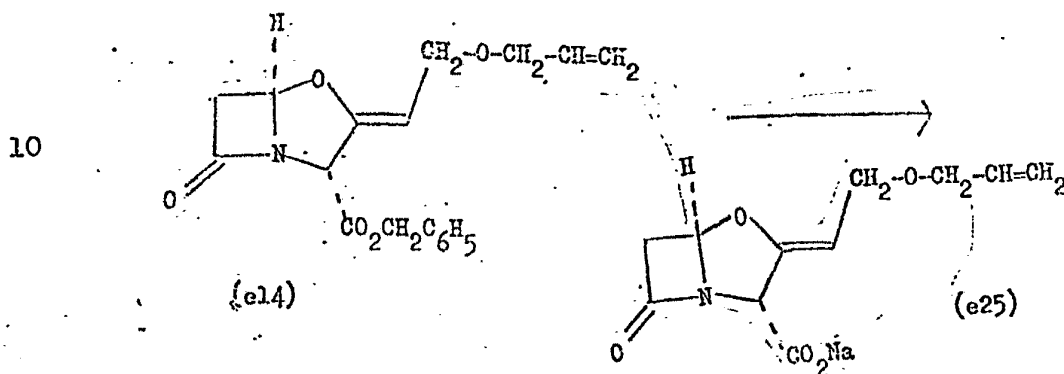
I. r. (CHCl_3): 1790 y 1620 cm^{-1} .

N.m.r. (D_2O) consistente con la fórmula asignada.

5

EJEMPLO 26

Sodio 9-O alilclavulanato



15 Se titula una solución de 0,5 g. de bencil-9-O-alildavulanato (e14) en 30 ml. de tetrahidrofurano-agua en relación 1:4 a pH constante a 10pH con hidróxido de sodio acuoso a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml. de -

20 agua y el material orgánico neutro fué separado mediante extracción continua con éter. La solución acuosa fué congelada y secada y posteriormente cromatografiada sobre gel de sílice.

La elución de la columna con butanol-etanol-agua en relación 4:1:1.75 dió 0,01 g. del compuesto del título (e25).

N.m.r. (D_2O): 5,63 (1H, d, \underline{J} 3Hz, 5-CH), 4,97-5,40

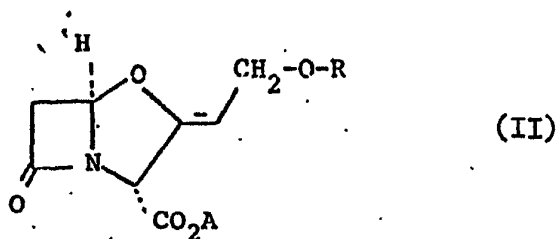
25 (3H, m, $\underline{-CH = CH_2}$), 4,87 (1H, m, 3- \underline{CH}), 4,83 (1H, t amplio, \underline{J} 8Hz, 8-

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de éteres
de ácido clavulánico de fórmula (II):

5



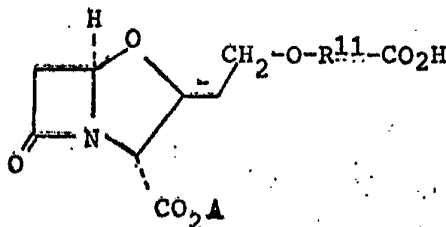
10 donde R es un grupo orgánico inerte de hasta 18 átomos de car-
bono y CO₂A es un grupo carboxilo salificado o esterificado,
cuyo procedimiento consiste en la desesterificación de un com-
puesto de fórmula (II) donde CO₂A es un grupo carboxilo este-
rificado, y posteriormente, si se desea, re-esterificar el
15 grupo carboxilo salificado así formado.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el proceso de desesterificación comprende
la hidrólisis básica de un compuesto de fórmula II donde CO₂A
es un grupo carboxilo esterificado.

20

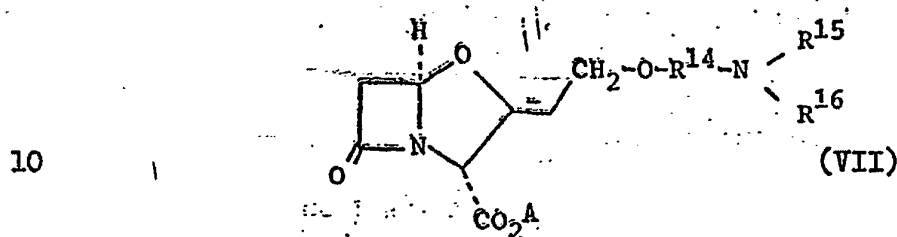
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el producto obtenido tiene la fórmula (V):

25



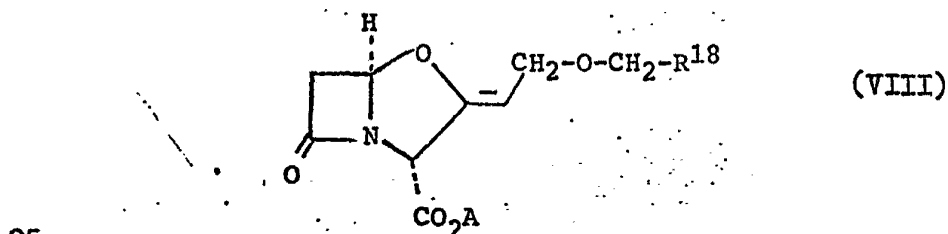
1 donde el grupo CO_2A es el definido anteriormente y R^{11} es un
 grupo hidrocarburo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente
 sustituido inertemente con halógeno y/u OR^{12} , OCOR^{12} , COR^{12}
 u OH , donde R^{12} es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbo-
 5 no.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 donde el producto obtenido tiene la fórmula (VII):



15 donde el grupo CO_2A es el definido anteriormente y R^{14} es un
 grupo hidrocarburo divalente de 2 a 8 átomos de carbono; R^{15}
 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos
 de carbono y R^{16} es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{17} ,
 COR^{17} o CO_2R^{17} , donde R^{17} es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos
 de carbono opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

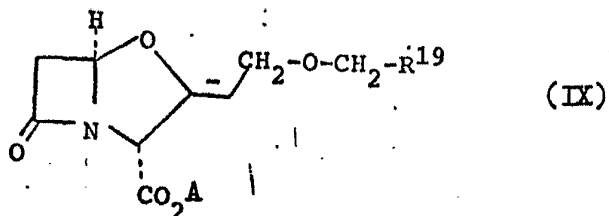
20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 donde el producto obtenido tiene la fórmula (VIII):



1 donde el grupo CO_2A es el definido anteriormente y R^{18} es un
grupo tal que CH_2R^{18} es un grupo R como el definido en rela-
ción con la fórmula (II).

6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido tiene la fórmula (IX):

5



10 donde el grupo CO_2A es el definido anteriormente R^{19} es un
grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo o
uno de los grupos antes citados sustituido con un grupo áci-
do carboxílico o una sal o un éster alquílico C_{1-4} o bien R^{19}
15 es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster alquílico
 C_{1-4} del mismo.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES DE ACIDO CLAVULA-
20 NICO.

25

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y seis páginas mecanográficas.

Madrid, 14 noviembre 1.977

BERNARDO UNGRÍA

P.P.

5



10

15

20

25