

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

10 ES	11 NUMERO 464.941	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 9-12-77	

AH



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

ESPAÑA

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 51808/76	11-12-76	Gran Bretaña
11116/77	16-3-77	Gran Bretaña
38753/77	16-9-77	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETERES DE ACIDO CLAVULANICO.

71 SOLICITANTE (S)  
BEECHAM GROUP LIMITED

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

72 INVENTOR (ES)  
Thomas Trefor Howarth; Rogor John Ponsford; y John Barry Harbridge, todos ellos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

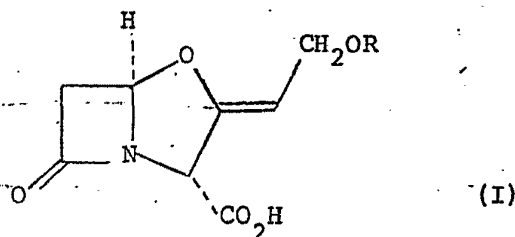
1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de éteres del ácido clavulánico.

5           La patente belga n° 847.045 indica que los éteres del  
ácido clavulánico y sus sales y ésteres pueden utilizarse  
para aumentar la eficacia de las penicilinas y de las cefa-  
losporinas. El procedimiento ilustrado para la preparación  
de estos compuestos implica la reacción de un compuesto  
diazó sobre un éster del ácido clavulánico. Ahora se ha des-  
cubierto un procedimiento en general más conveniente, más  
seguro y con frecuencia con mayor rendimiento.

10

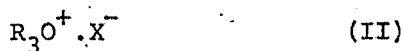
En consecuencia, esta invención proporciona un proce-  
dimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

15



20

o una sal o éster del mismo, donde R es un grupo metilo o  
etilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el  
ácido clavulánico o una sal o éster del mismo con un com-  
puesto de fórmula (II):



25

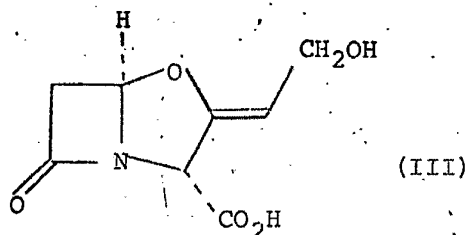
donde R es un grupo metilo o etilo y  $X^-$  es un anión y des-  
pués, si se desea, realizar una o más de las siguientes reac-  
ciones: (a) convertir el éster inicialmente formado en un  
ácido o una sal y (b) convertir el ácido o la sal formados

1 en otro éster o en otra sal.

5 Cuando la eterificación se realiza sobre un éster del ácido clavulánico, entonces habitualmente se emplea como mínimo un equivalente (por ejemplo 1-5 equivalentes) de un compuesto de fórmula (II) por cada equivalente de éster del ácido clavulánico. Cuando la eterificación se realiza en una sal del ácido clavulánico (o en el ácido), entonces habitualmente se emplean como mínimo dos equivalentes (por ejemplo 2-5 equivalentes) de un compuesto de fórmula 10 (II) por equivalente de sal de ácido clavulánico.

En el caso más adecuado,  $X^-$  es  $BF_4^-$  o su equivalente, como  $PF_6^-$  o 2,4,6-trifluorobencenosulfonato.

15 En la reacción anterior generalmente se emplea una sal o éster del ácido clavulánico que es el compuesto de fórmula (III):



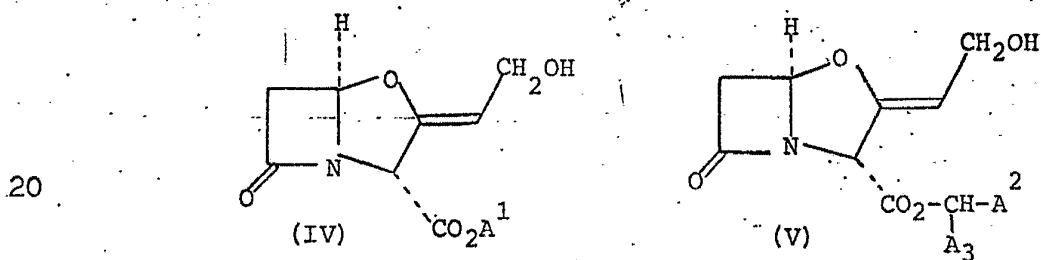
20 Cuando se emplea ácido clavulánico o sus sales, la eterificación y la esterificación tienen lugar de manera que se obtienen 9-O-metilclavulanato de metilo o 9-O-etilclavulanato de etilo. Esta reacción transcurre generalmente a través del intermediario éster metílico o etílico formado 25 in situ.

1 En el caso más adecuado, el compuesto de fórmula (II) es tetrafluoroborato de trimetiloxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio.

5 Así, en un aspecto especialmente adecuado, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster del ácido clavulánico con tetrafluoroborato de trimetiloxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio y después, si se desea, formar el ácido libre o la sal del mismo a partir del éster.

10 El éster del ácido clavulánico es preferiblemente hidrolizable o hidrogenolizable para formar el ácido inicial o su sal.

15 Los ésteres adecuados del ácido clavulánico para uso en el procedimiento de esta invención son los de fórmula (IV) y también los de fórmula (V):



25 donde  $A^1$  es un grupo alquilo 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 hidrocarbónico de hasta 6 átomos de carbono;  $A^2$  es un átomo de hi-

1 drógeno, un grupo alquilo de hasta 4 átomos 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 alquilo de hasta 6 áto-  
mos de carbono; y  $A^3$  es un grupo fenilo opcionalmente susti-  
5 tuído con halógeno o un grupo  $A^5$  u  $OA^5$ , donde  $A^5$  es un gru-  
po alquilo. Otros significados adecuados de  $A^1$  son los gru-  
pos alqueno o alquino de hasta 4 átomos de carbono.

Otros significados adecuados de  $A^3$  incluyen el gru-  
po nitrofenilo.

10 En el caso más adecuado,  $A^1$  es un grupo alquilo de  
hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo los grupos metilo,  
etilo, n-propilo o n-butilo o uno de estos grupos sustituidos  
con un grupo de fórmula  $OA^4$  u  $COA^4$ , donde  $A^4$  es un grupo  
alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

15 Preferiblemente  $A^1$  es un grupo metilo o un grupo  
etilo.

20 Son significados especialmente adecuados de  $CHA^2A^3$   
los grupos bencilo o bencilo monosustituido como bromobenci-  
lo, nitrobencilo, metoxibencilo y similares, donde el sus-  
tituyente se encuentra preferiblemente en la posición para.

25 Otros ésteres que pueden emplearse son los ésteres  
hidrolizables in vivo como los descritos en la patente belga  
n° 827.926 como hidrolizables in vivo cuando se unen al áci-  
do clavulánico. Estos ésteres son los ésteres acetoximetíli-  
co,  $\alpha$ -acetoxietílico, pivaloiloximetílico, ftalidílico, etoxi-

1 carboniloximético,  $\alpha$ -étoxicarboniloxietílico o similares.

5 Cuando se emplea en el procedimiento de esta invención una sal del ácido clavulánico como material de partida, el proceso presenta las ventajas de un buen rendimiento global de productos puros y un número ventajosamente bajo de etapas de reacción.

10 Las sales adecuadas del ácido clavulánico empleadas en el procedimiento de esta invención pueden ser cualquier sal conveniente del ácido clavulánico tal como una sal de metal alcalino o alcalino-térreo o una sal de una base nitrogenada. Así, son sales adecuadas del ácido clavulánico para uso en este procedimiento las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, bario, tetrametilguanidinio y similares.

15 La reacción del compuesto de fórmula (II) con una sal o éster de ácido clavulánico tiene lugar en un disolvente orgánico inerte seco tal como diclorometano o cloroformo u otro haloalcano o en otro disolvente no hidroxílico como el nitrometano. En el caso más adecuado, el sistema disolvente es estrictamente no hidroxílico.

20 Preferiblemente la eterificación tiene lugar en presencia de una base. En el caso más adecuado, la base es insoluble en el medio de reacción, tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o un óxido o hidróxido de metal alcalino o similares. Así, son bases adecuadas el carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de litio, carbonato cálcico.

1 cico, carbonato magnésico y similares. La base empleada debe ser anhidra.

Es preferible que estas bases insolubles se encuentren en exceso, por ejemplo pueden emplearse de 1 a 5 equivalentes de base por equivalente de sal de oxonio.

5 Se ha encontrado que la presencia de un éter corona en el medio de reacción puede aumentar el rendimiento del compuesto deseado a partir de la sal clavulanato. Los éteres corona como los "18-corona-6", "15-corona-5", "díciclohexo-18-corona-6" o sus equivalentes, son todos útiles en esta invención.

10 Un aspecto preferido de esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de 9-O-metilclavulanato de metilo que consiste en hacer reaccionar una sal del ácido clavulánico con fluoborato de trimetiloxonio. Otro aspecto preferido de esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de 9-O-etilclavulanato de etilo que comprende la reacción de una sal del ácido clavulánico con tetrafluorato de trietiloxonio.

15 20 Una vez que la reacción de eterificación es prácticamente completa (por ejemplo como se observa por identificación en cromatografía de capa fina mediante pulverización con permanganato), el compuesto deseado puede obtenerse de la mezcla por lavado de la fase orgánica con agua para separar las sustancias iónicas, secado de la fase orgánica y evaporación del

25

1 disolvente y después, si se desea, nueva purificación del  
éster/éter cromatográficamente. Los sistemas cromatográficos  
adecuados utilizan fases estacionarias como gel de sílice,  
celulosa o similares y disolventes como mezclas de ésteres  
5 e hidrocarburos tales como acetato de etilo/ciclohexano.

Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden  
convertirse en el ácido libre o en sus sales por los métodos  
descritos en la patente belga n° 847.045. Estos métodos inclu-  
yen la hidrogenación de ésteres hidrogenolizables como los  
10 bencílicos o p-metoxibencílicos o ésteres equivalentes (como  
los p-nitrobencílicos o p-bromobencílicos), opcionalmente en  
presencia de una base como  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  
 $\text{KHCO}_3$  o similares y en presencia de un catalizador de un metal  
de transición como paladio al 10 % en carbón. Estos métodos  
15 también incluyen la hidrólisis básica suave, por ejemplo la  
hidrólisis del éster metílico mediante la adición controlada  
de  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$  o similares, agregadas a una velocidad suficien-  
te para mantener el pH de la solución (registrado en un paha-  
chímetro) en la región de 7,5-10, por ejemplo entre 7,5-9,  
20 8-10 o preferiblemente 9-9,5. Esto puede conseguirse conve-  
nientemente empleando un estatímetro de pH de manera que la  
base se utiliza normalmente en un medio acuoso. Entre las ba-  
ses que pueden emplearse se encuentran el  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  
 $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  o similares.

25 En un aspecto especialmente favorable de esta invención,

1 se proporciona un procedimiento adecuado a la preparación de  
una sal de un compuesto de fórmula (I) que consiste en for-  
mar el éster metílico del éter metílico del ácido clavulánico  
o el éster etílico del éter etílico del ácido clavulánico co-  
5 mo se ha descrito antes y después hidrolizar el grupo éster  
para formar una sal del éter metílico del ácido clavulánico  
o una sal del éter etílico del mismo ácido.

Generalmente la hidrólisis se realiza en un sistema  
disolvente acuoso como tetrahidrofurano acuoso o similares,  
10 empleando una base como cualquiera de las descritas anterior-  
mente.

Una sal preferida del ácido clavulánico para uso en el  
procedimiento de esta invención es la sal sódica. Otra sal  
preferida del ácido clavulánico para uso en el procedimiento  
de esta invención es la sal potásica. Todavía otra sal prefe-  
15 rida para uso en el procedimiento de esta invención es la sal  
de litio.

Parece que el uso de una forma finamente dividida de la  
sal conduce a mejores rendimientos. Estas formas finamente di-  
20 vididas incluyen las preparadas por liofilización de una solu-  
ción o por deshidratación de una sal hidratada como el tetrahi-  
drato de clavulanato sódico.

La reacción de eterificación se lleva a cabo normalmen-  
te a una temperatura comprendida entre  $-80^{\circ}$  (o más habitual-  
25 mente  $-60^{\circ}$ ) y  $+60^{\circ}\text{C}$  (o hasta el punto de ebullición del disol-

1           vente, aunque temperaturas no superiores a +40°C son más  
comunes) y más habitualmente entre -40° y +30°C. Con fre-  
cuencia es conveniente iniciar la reacción a temperatura ba-  
ja, por ejemplo entre -30 y 0°C y permitir que aumente gra-  
5           dualmente la temperatura de la mezcla de reacción hasta que  
se llega a la temperatura ambiente o algo más baja, por ejem-  
plo alrededor de 10 a 20°C.

          La hidrólisis se realiza convenientemente alrededor de  
la temperatura ambiente, por ejemplo entre unos 10 y unos  
10           30°C, v.g. entre 15 y 25°C.

          Cuando la reacción es completa (por ejemplo, ya no se  
absorbe más base sin degradación o cuando lo indica la cromatografía en capa fina), el pH del medio puede ajustarse a 7  
15           por ejemplo por adición de una pequeña cantidad de un ácido  
como ácido acético.

          Para obtener la sal deseada, el disolvente puede separarse, por ejemplo, por evaporación y la sal seca puede obtenerse en forma cristalina por adición de un disolvente apropiado como acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o similares.  
20           Puede ser conveniente que estos disolventes contengan humedad pero deben evitarse las grandes proporciones de agua debido a la solubilidad de los éteres.

          Una forma especialmente adecuada de esta parte de la invención consiste en hidrolizar el éster para formar la sal  
25           de litio ya que esta sal puede producirse en forma muy pura

1 con buen rendimiento.

Si se requieren otras sales del éter metílico o etílico, éstas pueden prepararse convenientemente a partir de la sal de litio, por ejemplo disolviendo esta última en agua, aplicando esta solución a una resina polimérica cambiadora de catión en forma de sal alternativa (por ejemplo en la forma sódica, potásica, cálcica, magnésica o similar) y eluyendo la sal alternativa de la columna.

Las resinas cambiadoras de catión adecuadas son los copolímeros entrecruzados de poliestireno-divinilbenceno, sustituidos con radicales ácido sulfónico; por ejemplo Amberlite IR-120, IR-118 o IR-122, Dowex 50X8, Zerolit 225, BioRad AG 50W-X8, Ionac C250, C255 o C258.

Normalmente el disolvente eluyente es agua o agua en mezcla con un disolvente orgánico como metanol, etanol, acetona o similares. En el caso más adecuado, el eluyente es el agua. La resina cambiadora de catión se encuentra preferiblemente en gran exceso, por ejemplo en un exceso de tres veces como mínimo y todavía mejor en un exceso de 8 veces como mínimo y preferiblemente en un exceso de 10 veces como mínimo. En la forma más sencilla y más cómoda del procedimiento, se hace pasar simplemente una solución de la sal de litio a través de un lecho de resina de donde sale en forma de la otra sal. La sal deseada puede obtenerse entonces de la solución por métodos convencionales como liofilización, evaporación, precipita-

1 ción con un disolvente orgánico o similares.

Los ácidos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la sal de litio u otra por acidulación, por ejemplo empleando un ácido como un ácido mineral o una resina cambiadora de catión fuertemente ácida (que actúa como ácido insoluble conveniente).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

9-O-Etilclavulanato de etilo

10 A una suspensión fuertemente agitada de 1,52 g de clavulanato potásico y 4 g de carbonato sódico anhidro en 70 ml de diclorometano seco, enfriada a -20°C, se añade gota a gota una solución de 4,86 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio en 40 ml de diclorometano seco. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a unos -20°C (reacción muy lenta) y después durante 1 hora a unos 5°C (baño de hielo). En este momento, la cromatografía en capa fina muestra una zona de éster moderadamente intensa y una zona de éster-éter intensa. Se añaden 90 ml de agua, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. El agente secante se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar un aceite naranja.

20 Este se somete a cromatografía con gradiente de elución sobre gel de sílice, empleando acetato de etilo y ciclohexano, graduado desde una relación 1:1 hasta acetato de etilo

25

1 puro. El éter-éster eluye antes del éster. Las fracciones que  
contienen éstos (por cromatografía en capa fina) se combinan  
respectivamente y se evaporan para dar 44 mg de clavulanato  
de etilo crudo y 520 mg del éster-éter. Estos se recromato-  
5 grafían independientemente. (El éster se recromatografía  
empleando el sistema disolvente original para dar 15 mg de  
éster puro). El éster-éter se recromatografía empleando ace-  
tato de etilo y ciclohexano graduado desde 3:2 hasta 2:3,  
para dar 375 mg de 9-O-etilclavulanato de etilo puro en for-  
10 ma de aceite amarillo pálido.

IR  $\nu_{\max}$  (película): 1802, 1744 y 1699  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,14 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$  del éter),  
1,26 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$  del éster), 2,97 (1H, d,  $J = 17$   
15 Hz, 6- $\beta$ -CH), 3,46 (1H, dd,  $J = 17$  y 3 Hz, 6- $\alpha$ -CH), 3,39 (2H,  
q,  $J = 7$  Hz, 9-O- $\text{CH}_2$ ), 4,01 (2H, d,  $J = 7$  Hz, 9- $\text{CH}_2$ ), 4,17  
(2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4,78 (1H, t,  $J = 7$  Hz, 8-CH),  
4,99 (1H, s, 3-CH), 5,63 (1H, d,  $J = 3$  Hz, 5-CH).

El clavulanato potásico puede sustituirse en esta  
reacción por clavulanato de tetrametilguanidinio pero sin  
ninguna ventaja, a pesar de la solubilidad de la sal en di-  
20 clorometano.

#### EJEMPLO 2

##### 9-O-Etilclavulanato de etilo

El procedimiento del Ejemplo 1 puede ser mejorado me-  
25 diante la adición de una cantidad catalítica (0,17 g en este

1 caso) de un éter corona ("18-corona-6") a la solución en  
diclorometano de los reactivos, antes de agregar la sal de  
oxonio. En este caso, se obtienen 1,1 g (75 %) del O-etilcla-  
5 vulanato de etilo prácticamente puro después de la primera  
columna (calculado sobre la sal potásica al 89 % de pureza  
como material de partida).

EJEMPLO 3

9-O-Etilclavulanato de litio

10 Una solución de 1,1 g de 9-O-etilclavulanato de etilo  
en 60 ml de una mezcla 1:2 de tetrahidrofurano/agua se mantie-  
ne a pH 9,4 (estatímetro de pH) mediante la adición de una  
solución 1M de LiOH hasta que se han empleado 4,0 ml (alre-  
dedor de 90 minutos), a 22°C y agitando. Se agrega una gotita  
de ácido acético para reducir el pH a 7,0 y después la solu-  
15 ción se evapora hasta formar una goma de color naranja en  
el evaporador rotatorio a la temperatura ambiente. La goma se  
disuelve en unos 20 ml de acetona y se enfría a 2-3°C duran-  
te 1 hora, cristalizando la sal de litio. Esta se separa por  
filtración, se lava con 20 ml de acetona y con 20 ml de éter  
20 y se seca a vacío para dar 0,73 g de O-etilclavulanato de li-  
tio de gran pureza, en forma de sólido cristalino amarillo  
pálido.

(El rendimiento global a partir de clavulanato potásico  
mediante el Ejemplo 2 es del 55 %). (20 empleando radiación  
25 Cu K $\alpha$  = 12,6, 13,3, 14,7, 17,2, 17,8, 18,7, 19,9, 20,8, 21,6,

1 22,8, 24,6, 26,8, 27,4, 28,2 y 28,7°).

EJEMPLO 4

9-O-Etilclavulanato sódico

5 Se pasan 0,25 g del producto del Ejemplo 3 en 2 ml de  
agua a través de un lecho de 8 ml de Amberlite IR-120 (for-  
ma Na<sup>+</sup>, resina húmeda de calidad normal). El eluato se reco-  
ge y evapora a presión reducida y a la temperatura ambiente.  
El residuo se tritura bajo una capa de acetona-éter, se se-  
para por filtración, se lava con éter y se seca para dar  
10 0,2 g de 9-O-etilclavulanato sódico.

EJEMPLO 5

9-O-Etilclavulanato de etilo

15 El clavulanato sódico hidratado cristalino se deshidra-  
ta a vacío sobre pentóxido de fósforo hasta peso constante.  
Una suspensión de 1,11 g de la sal seca y 2,65 g de carbonato  
sódico anhidro en 50 ml de cloruro de metileno seco exento de  
metanol (tratado con tamices moleculares 3A) se trata con  
20 mg de un éter corona (18-corona-6) y se agita y enfría a  
-20°, mientras se protege de la humedad atmosférica. Se añade  
20 a lo largo de 20 minutos una solución de 3,8 g de tetrafluobo-  
rato de trietiloxonio en 50 ml de cloruro de metileno seco y  
la mezcla se agita fuertemente a -20°C durante 3 horas. Se  
toman muestras a intervalos y se examinan por cromatografía  
en capa fina para seguir la reacción. La mezcla de reacción  
25 agitada se mantiene después a unos 5° (baño de hielo y agua)

1 hasta que se obtiene la cantidad máxima del producto deseado  
(determinado por cromatografía en capa fina frente a una  
muestra patrón). Después se agregan 50 ml de agua y las fa-  
ses se agitan y se separan. La solución en cloruro de metile-  
5 no se lava con 50 ml más de agua, se seca sobre sulfato sódico  
anhidro y se separa el agente desecante por filtración.  
El disolvente se destila a presión reducida a menos de 20°C  
para dar 1,10 g del producto del título crudo en forma de  
aceite de color naranja pálido. El éter/éster crudo se di-  
10 suelve en una mezcla 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo  
(25 ml) y se pasa por una columna de 30 g de gel de sílice  
preparada en la misma mezcla disolvente. La columna se elu-  
ye con una mezcla 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo y el  
eluyente se examina por cromatografía en capa fina a inter-  
15 valos de 10 ml. Se combinan las fracciones que contienen el  
compuesto del título y el disolvente se destila a presión  
reducida a menos de 20°C. Así se obtienen 640 mg (50 %) de  
9-O-etilclavulanato de etilo en forma de aceite incoloro.  
20 Presenta las mismas características espectrográficas que el  
producto del Ejemplo 1. Se combinan las fracciones que por  
cromatografía en capa fina (frente a una muestra patrón) con-  
tienen clavulanato de etilo y se separa el disolvente. Se  
obtienen 350 mg del éster (31 %) en forma de aceite incoloro.

25

EJEMPLO 6

9-O-Etilclavulanato de etilo

1 Se suspenden 1,19 g de clavulanato potásico, 2,65 g  
de carbonato sódico anhidro y trazas de un éter corona  
5 (una gota de 15-corona-5) en 50 ml de nitrometano y la mez-  
cla se agita y enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  mientras se protege de la hu-  
medad atmosférica. Se añade a lo largo de 20 minutos una so-  
lución de 3,8 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio en 50  
ml de nitrometano y la mezcla se agita fuertemente a  $-20^{\circ}$   
10 durante 3 horas.

Después la mezcla de reacción agitada se mantiene a  
unos  $5^{\circ}$  (baño de hielo y agua) durante 5 horas, transcurridas  
las cuales el análisis de la mezcla de reacción por cromato-  
grafía en capa fina indica la presencia de una gran zona tí-  
pica del 9-O-etilclavulanato de etilo (comparada con una mues-  
15 tra patrón).

EJEMPLO 7

9-O-Etilclavulanato de etilo

20 Se suspenden 1,03 g de clavulanato de litio, 2,65 g  
de carbonato sódico anhidro y trazas de un éter corona (una  
gota de 15-corona-5) en 50 ml de cloruro de metileno seco y  
la mezcla se agita y enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  mientras se protege de  
la humedad atmosférica. Se añade una solución de 3,8 g de  
tetrafluoroborato de trietiloxonio en 50 ml de cloruro de me-  
25 tileno seco a lo largo de 20 minutos y la mezcla se agita

1 fuertemente a  $-20^{\circ}$  durante una hora.

Después la mezcla de reacción agitada se mantiene a unos  $5^{\circ}$  (baño de hielo y agua) durante 5 horas, transcurridas las cuales se trata con 50 ml de agua y el éster/éter crudo (250 mg) se aísla como se ha descrito en el Ejemplo 5. Este producto se purifica en una columna de gel de sílice para dar 130 mg (10 %) del compuesto del título puro y 50 mg (5 %) de clavulanato de etilo.

EJEMPLO 8

10 9-O-Etilclavulanato de etilo

Se suspenden 0,60 g de clavulanato magnésico, 1,5 g de carbonato sódico anhidro y trazas de un éter corona (10 mg de 18-corona-6) en 30 ml de cloruro de metileno seco y la mezcla se agita y se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  mientras se protege de la humedad atmosférica. Se añade a lo largo de 15 minutos una solución de 2,15 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio en 30 ml de cloruro de metileno seco y la mezcla se agita fuertemente a  $-20^{\circ}$  durante una hora.

Después la mezcla de reacción agitada se mantiene a  $5^{\circ}$  (baño de hielo y agua) durante 2 horas, transcurridas las cuales el análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina indica la presencia de una zona mayor típica del 9-O-etilclavulanato de etilo y solo una sola pequeña de clavulanato de etilo.

25



1 siguientes ángulos:

2θ (radiación Kα de cobre): 11,5, 12,9, 14,2, 15,3,  
17,9, 19,1, 21,0, 21,3, 22,1, 23,5, 24,1, 24,6, 25,4, 28,6  
29,4.

5

EJEMPLO 10

9-O-Metilclavulanato de metilo

10

Se enfría a -70° una mezcla de 4,56 g de clavulanato potásico (al 95 % de pureza), 12 g de carbonato sódico anhidro, 0,5 g de éter corona (18-corona-6) y 12,7 g de tetrafluoborato de trimetiloxonio y se agita mientras se añaden lentamente 200 ml de cloruro de metileno seco. Después de la adición del disolvente, se permite que la temperatura ascienda lentamente hasta 20°. Al cabo de 3 horas de agitación a la temperatura ambiente, el examen por cromatografía en capa fina muestra dos zonas (Rf 0,35 y 0,12) con una relación de superficies de 10:1 aproximadamente.

15

20

Se añaden 250 ml de agua a la mezcla de reacción agitada y la fase orgánica se separa, se seca (sulfato sódico anhidro), se evapora y se purifica por cromatografía en columna como en el Ejemplo 9. Las fracciones de eluyente que contienen el producto deseado se evaporan para dar 2,6 g (62 %) de 9-O-metilclavulanato de metilo (puro por cromatografía en capa fina).

25

Se disuelven 1,13 g del producto anterior en tetrahydrofurano acuoso y se hidroliza en estatímetro de pH a pH 9,5.

1 para dar 9-O-metilclavulanato potásico.

EJEMPLO 11

9-O-Metilclavulanato de metilo

5 Se enfrían a  $-70^{\circ}$  una mezcla de 1,6 g de clavulanato  
sódico (tetrahidrato al 92 % de pureza, deshidratado a va-  
cío), 4,0 g de carbonato sódico anhidro y 4,9 g de tetrafluoro-  
borato de trimetiloxonio y se agita mientras se añaden gra-  
dualmente 100 ml de cloruro de metileno seco conteniendo un  
éter corona (alrededor de 50 mg de 15-corona-5). Se continúa  
10 agitando mientras se deja que la temperatura aumente hasta  
la ambiente. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía  
en capa fina y, al cabo de 3 horas a la temperatura  
ambiente, la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo  
10. El rendimiento de 9-O-metilclavulanato de metilo es de  
15 1,03 g (70 %).

"Se aislan también 0,22 g de clavulanato de metilo".

RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,99 (1H, d,  $J = 16$  Hz, 6- $\beta\text{CH}$ ), 3,24 (3H,  
s,  $\text{CH}_3$  del éter), 3,44 (1H, dd,  $J = 16$  Hz y 3 Hz, 6- $\alpha\text{CH}$ ), 3,72  
20 (3H,  $\alpha$ ,  $\text{CH}_3$  del éster), 3,96 (2H, d,  $J = 7$  Hz, 9- $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,79  
(1H, t,  $J = 7$  Hz, 8- $\text{CH}$ ), 5,00 (1H, s ancho, 3- $\text{CH}$ ), 5,63 (1H,  
d,  $J = 3$  Hz, 5- $\text{CH}$ ).

EJEMPLO 12

9-O-Metilclavulanato de metilo

25 Se añaden lentamente 110 ml de cloruro de metileno seco  
conteniendo alrededor de 50 mg de un éter corona (15-corona-

1 5) a una mezcla agitada y enfriada (-70°) de 1,0 g de clavulanato de litio cristalino, 4,0 g de carbonato sódico anhidro y 4,4 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Se deja  
5 que la mezcla alcance la temperatura ambiente y después se agita durante 4 horas más. Después de tratar y cromatografiar como en el Ejemplo 10, se aislan 0,65 g (rendimiento: 57 %) de 9-O-metilclavulanato de metilo puro. El RMN es idéntico al del producto del Ejemplo 11.

EJEMPLO 13

9-O-Metilclavulanato de metilo

10 Se añaden lentamente 80 ml de cloruro de metileno seco conteniendo 50 mg de un éter corona (18-corona-6) a una mezcla agitada y enfriada (-70°) de 0,6 g de clavulanato magnésico, 3,0 g de óxido magnésico y tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se sigue el progreso de la reacción por  
15 cromatografía en capa fina. Transcurridas varias horas a la temperatura ambiente, pueden observarse zonas correspondientes al clavulanato de metilo y al 9-O-metilclavulanato de metilo en las placas de cromatografía en capa fina desarrolladas.  
20

EJEMPLO 14

9-O-Metilclavulanato de metilo

25 Se añaden lentamente 110 ml de nitrometano seco conteniendo unos 20 mg de un éter corona (15-corona-5) a una mezcla agitada y enfriada de 1,52 g de clavulanato potásico, 4,0 g

1 de carbonato sódico anhidro y 4,5 g de tetrafluorato de  
trimetiloxonio. Se deja que la mezcla de reacción se calien-  
te a la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura  
durante 3 horas. Por tratamiento y purificación como en el  
5 Ejemplo 10, se obtienen 0,72 g (rendimiento: 51 %) de 9-O-me-  
tilclavulanato de metilo (RMN idéntico al del producto del  
Ejemplo 11).

EJEMPLO 15

9-O-Metilclavulanato de bencilo

10 Se suspenden 100 g de tetrafluorato de trimetiloxonio  
en 2 litros de diclorometano seco a  $-30^{\circ}$  mientras se aña-  
den de una sola vez 110 g de carbonato sódico anhidro. Se  
añaden con bastante rapidez 70 g de clavulanato de bencilo  
en 1 litro de diclorometano seco mientras se mantiene la tem-  
15 peratura a  $-30^{\circ}$ . Después se lleva a cabo la reacción y se  
trata de la misma forma descrita en el Ejemplo 10 para dar  
39,2 g de 9-O-metilclavulanato de bencilo.

EJEMPLO 16

9-O-Etilclavulanato de p-metoxibencilo

20 A una solución de 9,6 g de clavulanato de p-metoxiben-  
cilo en 500 ml de diclorometano agitada a  $-30^{\circ}\text{C}$  se añaden su-  
cesivamente 15 g (exceso) de carbonato sódico anhidro y una  
solución de 17,6 g de tetrafluorato de trietiloxonio en  
100 ml de diclorometano.

25

La mezcla se agita alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas

1 y después se deja calentar a la temperatura ambiente duran-  
te media hora. Se añaden con precaución y agitando 100 ml  
de agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato  
sódico anhidro y se evapora hasta formar un jarabe. Este se  
5 somete a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo  
con mezclas inicialmente 1:1 y después 2:1 de acetato de eti-  
lo/ciclohexano. El primer producto eluido es el éter etílico  
(4,9 g después de evaporar los disolventes), seguido del cla-  
vulanato de p-metoxibencilo recuperado (4 g). El compuesto  
10 del título es un aceite amarillo pálido con las siguientes  
propiedades:

IR (película líquida): 1805 (C=O de  $\beta$ -lactama), 1750  
(C=O del éster), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,17 (3H, t, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2,96 (1H,  
d, J = 17 Hz; 6- $\beta$ -CH), 3,41 (2H, q, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3,47  
(1H, dd, J = 17 y 3 Hz, 6- $\alpha$ -CH), 3,79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,03  
(2H, d, J = 7 Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,82 (1H, t, J = 7 Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5,04  
(1H, s, 3-CH), 5,11 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ), 5,65 (1H, d, J = 3 Hz,  
5-CH), 6,9, 7,3 (4H,  $\text{A}_2\text{B}_2\text{q}$ , J = 10 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

20

#### EJEMPLO 17

##### 9-O-Etilclavulanato de litio y sodio

Se hidrogenan 2,5 g de 9-O-etilclavulanato de p-meto-  
xibencilo en 25 ml de tetrahidrofurano conteniendo 0,1 ml de  
agua sobre 0,8 g de paladio al 10 % en carbón. Al cabo de 2  
25 horas, se demuestra la ausencia de material de partida por

1 cromatografía en capa fina. Se separa el catalizador por  
filtración a través de un lecho de sílice finamente dividi-  
da, se diluye el filtrado con un volumen igual de agua para  
dar una solución de ácido 9-O-etilclavulánico. Esta solución  
5 se valora hasta pH 7,0 con una solución de hidróxido de  
litio 1M. Por evaporación de los disolventes y trituración  
con acetona se obtienen 1,05 g de la sal de litio en forma  
de sólido cristalino de color crema pálido.

La sal sódica se prepara de forma idéntica empleando  
10 una solución 1M de NaOH; rendimiento: 0,85 g.

IR (suspensión de Nujol): 1785 (C=O de  $\beta$ -lactama),  
1685 (C=C), 1615  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}_2-$ ). (Ambas sales). (El material  
de partida para este ejemplo se obtiene en la forma descrita  
en el Ejemplo 16).

15

#### EJEMPLO 18

##### 9-O-Etilclavulanato de etilo

Se suspenden 1,1 g de clavulanato sódico deshidratado,  
2,65 g de carbonato sódico anhidro y trazas de un éter coro-  
na (10 mg de 18-corona-6) en 50 ml de cloruro de metileno  
20 seco, exento de metanol y la mezcla se agita y se enfría a  
-20°. Se añade una solución de 5,0 g de hexafluorofosfato de  
etiloxonio en 50 ml de cloruro de metileno seco a lo largo  
de 20 minutos y la mezcla se agita fuertemente a -20° duran-  
te 3 horas. Después la mezcla de reacción agitada se mantie-  
25 ne a unos 5° durante 7 horas, transcurridas las cuales se tra-

1 ta con 50 ml de agua y se aísla en éster/éter (250 mg) como se ha descrito en el Ejemplo 5. Este producto se purifica en una columna de gel de sílice para dar el 9-O-etilclavulanato de etilo deseado.

5

EJEMPLO 19

Acido 9-O-metilclavulánico

Una solución de 0,9 g de O-metilclavulanato de litio en 40 ml de agua se cubre con una capa de 150 ml de acetato de etilo y se agita fuertemente a la temperatura ambiente. Se añade una resina cambiadora de ion fuertemente ácida (Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>)) (10 ml de resina húmeda). Al cabo de 5 minutos se retira la resina por decantación y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con otros 100 ml de acetato de etilo; se combinan las capas de disolvente, se lavan con 5 ml de agua, se secan sobre sulfato cálcico anhidro y se filtran. La solución se evapora hasta cristalización a presión reducida y después se separa a vacío el resto del disolvente para dejar el ácido O-metilclavulánico libre en forma de sólido cristalino incoloro (0,85 g).

10

15

20

EJEMPLO 20

9-O-Metilclavulanato de p-nitrobencilo

Se agitan 3,51 g de clavulanato de p-nitrobencilo, 3,15 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y 4,0 g de carbonato sódico anhidro y se enfría a -70°. A la mezcla agitada se añaden lentamente 150 ml de cloruro de metileno conte-

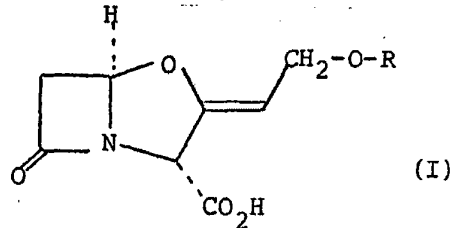
25

1 niendo aproximadamente 100 mg. del éter corona 18-corona-6.  
Después de la adición, se deja calentar la mezcla de reacción  
a la temperatura ambiente y después se agita durante 3 horas  
más. El producto se aísla como se ha descrito en el Ejemplo  
5 10 para dar 2,91 g de 9-O-metilclavulanato de p-nitrobencilo  
en forma de sólido cristalino blanco.

En resumen la patente de invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos  
eteres de ácido clavulánico, de fórmula (I):



15 o una sal o éster del mismo, donde R es un grupo metilo o  
etilo, que consiste en hacer reaccionar ácido clavulánico o  
una sal o éster del mismo con una sal de oxonio de fórmula  
(II):



donde  $R_3$  es un grupo metilo o etilo y  $X^-$  es un anión opcio-  
nalmente, en presencia de una base y después, si se desea,  
llevar a cabo una de las dos reacciones siguientes o ambas:  
25 (a) convertir el éster así formado en el ácido o en una sal  
y (b) convertir el ácido o la sal así formados en otro éster  
o en otra sal.

1                    2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de  $X^-$  es  $BF_4^-$ .

                    3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de  $X^-$  es  $PF_6^-$ .

5                    4. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de  $X^-$  es 2, 4, 6-trinitrobenzenosulfonato.

                    5. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de la sal de oxonio de fórmula (II) es tetrafluoroborato de tri-  
metiloxonio.

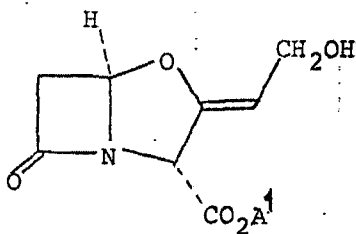
10                   6. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de la sal de oxonio de fórmula (II) es tetrafluoroborato de tri-  
etiloxonio.

                    7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1 a 5, que emplea un éster hidrolizable de ácido cla-  
vulánico.

15                   8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1 a 5, que emplea un éster hidrogenolizable de ácido  
clavulánico.

                    9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1 a 6, que emplea un éster de ácido clavulánico de -  
fórmula (III):

25



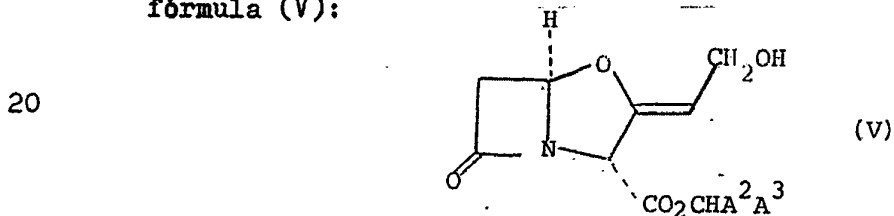
(III)

1 donde  $A^1$  es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, op-  
cionalmente sustituido con halógeno o un grupo de fórmula  $OA^4$ ,  
 $OCOA^4$ ,  $SA^4$  o  $SO_2A^4$ , donde  $A^4$  es un grupo hidrocarburo de has-  
ta 6 átomos de carbono.

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 6, que emplea un éster de ácido clavulánico de  
fórmula (III) como el descrito en la reivindicación 9, donde  
 $A^1$  es un grupo alquenoilo o alquinilo de hasta 4 átomos de car-  
bono.

10 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1 a 6, que emplea un éster de ácido clavulánico de  
fórmula (III) como el descrito en la reivindicación 9, donde  
 $A^1$  es un grupo tal que el compuesto es un éster acetoximetíli-  
co,  $\alpha$ -acetoxietílico, pivaloiloximetílico, ftalidílico, eto-  
15 xicarboniloximetílico o  $\alpha$ -etoxicarboniloxietílico.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 6, que emplea un éster de ácido clavulánico de  
fórmula (V):



25 donde  $A^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta  
4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustitui-  
do 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,

1       nitrofenilo o p-nitrofenilo opcionalmente sustituido con ha-  
l6geno o con un grupo  $A^5$  u  $OA^5$  donde  $A^5$  es un grupo alquilo  
de hasta 6 6tomos de carbono.

5       13. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 9, don-  
de  $A^1$  es un grupo alquilo de hasta 4 6tomos de carbono, opcio-  
nalmente sustituido con un grupo de f6rmula  $OA^4$  u  $OCOA^4$ , don-  
de  $A^4$  es un grupo alquilo de hasta 4 6tomos de carbono.

14. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 9, don-  
de  $A^1$  es un grupo metilo.

10       15. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 9, don-  
de  $A^1$  es un grupo etilo.

15       16. Un procedimiento seg6n cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 6, que emplea un 6ster de f6rmula (V) como el  
descrito en la reivindicaci6n 12, donde  $A^2$  es el definido en  
dicha reivindicaci6n y  $A^3$  es un grupo nitrofenilo.

17. Un procedimiento seg6n las reivindicaciones 12  
o 16, donde  $A^2$  es hidr6geno.

18. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 12, don-  
de  $CHA^2A^3$  es bencilo.

20       19. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 12, don-  
de  $CHA^2A^3$  es p-metoxibencilo.

20. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 12, don-  
de  $CHA^2A^3$  es p-bromobencilo.

25       21. Un procedimiento seg6n la reivindicaci6n 16, don-  
de  $CHA^2A^3$  es p-nitrobencilo.

1                   22. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 6, que emplea una sal de ácido clavulánico.

                  23. Un procedimiento según la reivindicación 22, don-  
de la sal es una sal de un metal alcalino.

5                   24. Un procedimiento según la reivindicación 22, don-  
de la sal es una sal de metal alcalino-térreo.

                  25. Un procedimiento según la reivindicación 22, don-  
de la sal es de una base nitrogenada.

                  26. Un procedimiento según la reivindicación 23, don-  
10 de la sal es la sal de litio.

                  27. Un procedimiento según la reivindicación 23, don-  
de la sal es la sal sódica.

                  28. Un procedimiento según la reivindicación 23, don-  
de la sal es la sal potásica.

15                   29. Un procedimiento según la reivindicación 25, don-  
de la base es tetrametilguanidina.

                  30. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 22 a 29, donde la sal se emplea en forma finamente di-  
vidida.

20                   31. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 22 a 30, donde la sal empleada está liofilizada.

                  32. Un procedimiento según la reivindicación 27, don-  
de la sal sódica empleada procede de la deshidratación del te-  
trahidrato de clavulanato sódico.

25                   33. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-

1        dicaciones 1 a 32, llevado a cabo a una temperatura compren-  
dida entre -60 y +60° C.

34. Un procedimiento según la reivindicación 33, don-  
de la temperatura es de -40 a 30° C.

5        35. Un procedimiento según la reivindicación 33, don-  
de la temperatura es de -30 a 20° C.

36. Un procedimiento según la reivindicación 33, don-  
de la temperatura inicial es de -30 a 0° C.

10       37. Un procedimiento según la reivindicación 33, don-  
de la temperatura final es de 10 a 20° C.

38. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 37, donde el disolvente es un haloalcano.

39. Un procedimiento según la reivindicación 38, don-  
de el haloalcano es diclorometano.

15       40. Un procedimiento según la reivindicación 38, don-  
de el disolvente es cloroformo.

41. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 37, donde el disolvente es nitrometano.

20       42. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 41, donde la reacción se lleva a cabo en pre-  
sencia de una base.

43. Un procedimiento según la reivindicación 42, don-  
de la base es una base insoluble presente en gran exceso.

25       44. Un procedimiento según las reivindicaciones 42  
o 43, donde la base es un carbonato o bicarbonato de metal al-  
calino.

1                   45. Un procedimiento según las reivindicaciones 41  
o 42, donde la base es un carbonato o bicarbonato de un me-  
tal alcalino-térreo.

5                   46. Un procedimiento según las reivindicaciones 41  
o 42, donde la base es un óxido o hidróxido de un metal alca-  
lino-térreo.

47. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es carbonato sódico.

10                   48. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es bicarbonato sódico.

49. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es carbonato de litio.

50. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es carbonato potásico.

15                   51. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es bicarbonato potásico.

52. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es carbonato cálcico.

20                   53. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es bicarbonato cálcico.

54. Un procedimiento según la reivindicación 44, don-  
de la base es carbonato magnésico o bicarbonato magnésico.

25                   55. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 54, donde en la reacción (a) el éster inicial-  
mente producido del compuesto de fórmula (I) se convierte en

1 una sal por hidrólisis.

56. Un procedimiento según la reivindicación 55, donde la hidrólisis se efectúa por adición de una base metálica alcalina.

5 57. Un procedimiento según las reivindicaciones 55 o 56, donde la base es un hidróxido.

58. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 55 a 57, donde la base es una base de litio.

10 59. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 55 a 57, donde la base es una base sódica.

60. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 55 a 57, donde la base es una base potásica.

61. Un procedimiento según la reivindicación 58, donde la base es hidróxido de litio.

15 62. Un procedimiento según la reivindicación 59, donde la base es hidróxido sódico.

63. Un procedimiento según la reivindicación 60, donde la base es hidróxido potásico.

20 64. Un procedimiento según la reivindicación 55, donde la hidrólisis se realiza por adición de una base de un metal alcalino-térreo.

25 65. Un procedimiento según las reivindicaciones 58 o 61, donde en la reacción (b) la sal de litio inicialmente producida se convierte en una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio.

1                    66. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 54, donde en la reacción (a) el éster inicial-  
mente producido del compuesto de fórmula (I) se convierte en  
el ácido libre por hidrogenolisis de un éster hidrogenoliza-  
5                    ble.

67. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 54, donde en la reacción (a) el éster hidrogeno-  
lizable inicialmente producido se convierte en la sal por ni-  
drogenolisis en presencia de una base.

10                   68. Un procedimiento según la reivindicación 66, don-  
de en la reacción (b) el ácido se convierte en una sal por reac-  
ción con una base.

69. Un procedimiento según las reivindicaciones 67 o  
68, donde la base es un carbonato, bicarbonato o hidróxido de  
15                   litio, sodio, potasio, calcio o magnesio.

70. Un procedimiento según la reivindicación 69, don-  
de la base es carbonato de litio, sodio o potasio o bicarbona-  
to sódico.

20                   71. Un procedimiento según la reivindicación 70, don-  
de la base es hidróxido de litio.

72. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 21, donde el éster del ácido clavulánico se pre-  
para in situ.

25                   73. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 o  
15, donde el éster del ácido clavulánico se produce por reac-

1 ción de una sal de ácido clavulánico y una sal de oxonio de  
fórmula (II) como se define en la reivindicación 1.

5 74. Un procedimiento según la reivindicación 73, don-  
de el compuesto de fórmula (II) es tetrafluoroborato de trimeti-  
loxonio o tetrafluoroborato de trietiloxonio.

75. Un procedimiento según las reivindicaciones 73 o  
74, donde la sal de ácido clavulánico es la sal de litio.

76. Un procedimiento según las reivindicaciones 73  
o 74, donde la sal de ácido clavulánico es la sal sódica.

10 77. Un procedimiento según las reivindicaciones 73  
o 74, donde la sal de ácido clavulánico es la sal potásica.

78. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el producto obtenido es clavulanato de metilo y donde se  
emplea para la reacción una sal de ácido clavulánico.

15 79. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el producto obtenido es 9-0-etil-clavulanato de etilo y don-  
de se emplea para la reacción una sal de ácido clavulánico.

80. Un procedimiento según las reivindicaciones 78 o  
79, donde la sal de oxonio es el tetrafluoroborato.

20 81. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 78 a 80, llevado a cabo a una temperatura como la de-  
finida en cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

25 82. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 78 a 80, llevado a cabo a una temperatura compren-  
dida entre -50 y +20° C.

1           83. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 78 a 82, donde el disolvente es el definido en -  
cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41.

5           84. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 78 u 80-83, donde el producto obtenido es una sal  
de 9-O-metilclavulanato cuya reacción (a) consiste en la hi-  
drólisis básica del 9-O-metilclavulanato de metilo previamen-  
te obtenido.

10          85. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 79 a 83, donde el producto obtenido es una sal de  
9-O-etilclavulanato cuya reacción (a) consiste en la hidroli-  
sis básica del 9-O-etilclavulanato de etilo previamente obte-  
nido.

15          86. Un procedimiento según las reivindicaciones 84  
u 85, donde se emplea en la hidrólisis una base como la de-  
finida en cualquiera de las reivindicaciones 56 a 64.

          87. Un procedimiento según las reivindicaciones 84  
u 85, donde la hidrólisis se realiza con hidróxido de litio.

20          88. Un procedimiento según la reivindicación 87, don-  
de en la reacción (b) la sal de litio inicialmente producida  
se convierte en una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio.

25          89. Un procedimiento según la reivindicación 87, don-  
de la conversión de la reacción (b) se realiza poniendo en con-  
tacto una solución de la sal de litio con una resina cambiado-  
ra de catión en forma de sal sódica, potásica, cálcica o mag-

1           nésica y después eluyendo la sal deseada de la resina.

          90. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el producto obtenido es la sal sódica, potásica, cálcica o  
magnésica del ácido 9-0-metilclavulánico cuya reacción (b) -  
5        consiste en poner en contacto una solución de la sal de litio  
del ácido 9-0-metilclavulánico con una resina cambiadora de  
cación en forma de sal sódica, potásica, cálcica o magnésica  
y después eluir la sal deseada de la resina.

          91. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
10       de el producto obtenido es la sal sódica, potásica, cálcica  
o magnésica del ácido 9-0-etilclavulánico cuya reacción (b)  
consiste en poner en contacto una solución de la sal de litio  
del ácido 9-0-etilclavulánico con una resina cambiadora de ca-  
tión en forma de sal sódica, potásica, cálcica o magnésica y  
15       después eluir la sal deseada de la resina.

          92. Un procedimiento según las reivindicaciones 90 o  
91, donde el disolvente de elución es agua o agua mezclada con  
un disolvente orgánico miscible.

          93. Un procedimiento según la reivindicación 92, don-  
20       de el disolvente es agua.

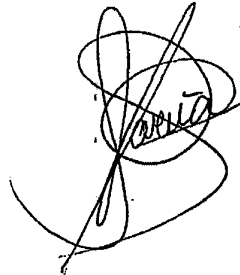
          94. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de los productos obtenidos son el ácido 9-0-metilclavulánico  
o el ácido 9-0-etilclavulánico cuya reacción (a) consiste en  
acidular una sal de ácido 9-0-metilclavulánico o de ácido 9-0-  
25       etilclavulánico.

1                   95. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ÉTERES DEL  
ACIDO CLAVULANICO.

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

Madrid, 9 Diciembre de 1.977  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernardo Ungria', is written over the typed name. The signature is stylized and somewhat illegible due to overlapping loops and a diagonal slash.

15

20

25