



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

19	ES	21	NUMERO	469.051	20	AI
		22	FECHA DE PRESENTACION	21-4-78		

**PATENTE DE INVENCION**

80	81	82	83
INDICACIONES:	NUMERO	FECHA	PAIS
	16754/77	22-4-77	Gran Bretaña
	37072/77	6-9-77	Gran Bretaña
	50229/77	2-12-77	Gran Bretaña
	53866/77	23-12-77	Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIPIO CLAVULANICO

71 SOLICITANTE (S)  
BEECHAM GROUP LIMITED

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

72 INVENTOR (ES)  
Irene Stirling y Brian Peter Clarke, ambos de nacionalidad británica.

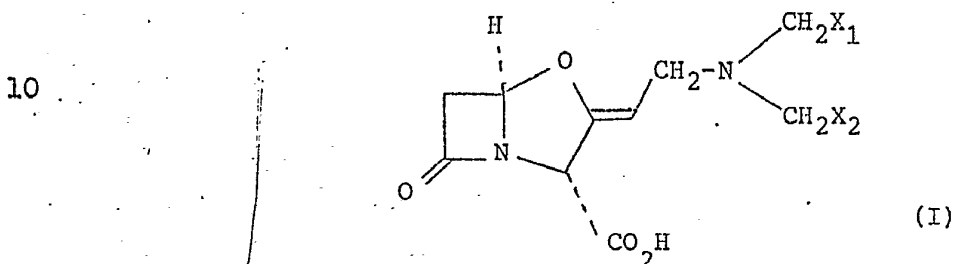
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR  
QUALITY

1           Esta invención se refiere a agentes antibacterianos  
de  $\beta$ -lactama, al procedimiento para su preparación y a  
las composiciones que los contienen.

5           En la memoria de la patente británica n° 41887/75  
(véase también la solicitud de patente estadounidense  
número de serie 731928, la patente belga n° 847044 y  
la solicitud de patente alemana publicada n° P2645003.7)  
se describen entre otros los compuestos de fórmula (I):

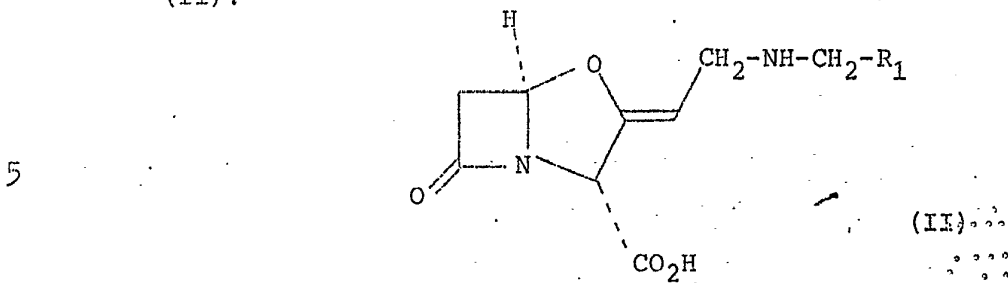


15           y sus ésteres, donde  $X_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo  
alquilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo alqueni-  
lo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo  
de hasta 5 átomos de carbono o un grupo fenilo opcional-  
mente sustituido y  $X_2$  es un grupo fenilo opcionalmente  
sustituido, estando descritos estos compuestos como agen-  
tes antibacterianos e inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa.

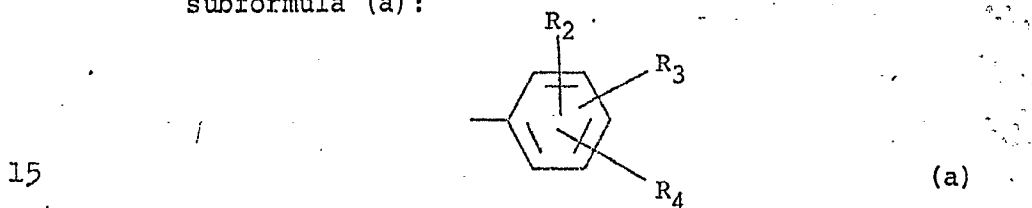
20

25           Ahora se ha descubierto que pueden prepararse ciertas  
aminas secundarias que son inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa  
que aumentan la eficacia de las penicilinas o cefalospori-  
nas y que también poseen propiedades antibacterianas por  
sí mismas.

1 Esta invención proporciona un compuesto de fórmula  
(II):



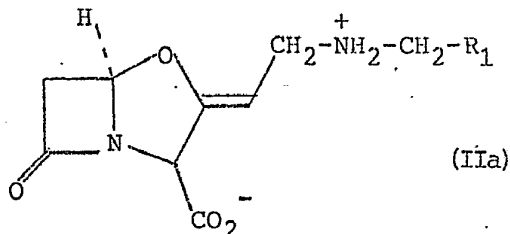
10 o. un éster del mismo, donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno,  
un grupo alquilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo  
cicloalquilo de 5 o 6 átomos de carbono, un grupo hidro-  
15 xialquilo de hasta 5 átomos de carbono o un radical de  
subfórmula (a):



20 donde  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo  
o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo  
alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aciloxi de  
1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo  
alcoxycarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono en el radical  
25 alcoxí o un grupo  $-N(R_5)COR_6$ ,  $-N(R_5)SO_2R_6$  o  $-CO-NR_5R_6$ ,  
donde  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  
1 a 3 átomos de carbono o un grupo fenilo o bencilo y  
 $R_6$  es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un gru-

1 po fenilo o bencilo;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, flúor  
o cloro o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  
un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo  
5 aciloxi de 1 a 3 átomos de carbono y  $R_4$  es un átomo de  
hidrógeno, flúor o cloro o un grupo alquilo de 1 a 3  
átomos de carbono o un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de  
carbono.

Los compuestos de fórmula (II) existen en forma  
de zwitteriones, es decir, pueden ser representados como  
10 indica la fórmula (IIa):



15 si se desea, donde  $R_1$  es el definido en relación con la  
fórmula (II). Estos compuestos zwitteriónicos constituyen  
un aspecto preferido de esta invención en vista de su  
forma generalmente cristalina y su mayor estabilidad que  
20 las aminas inhibidoras de  $\beta$ -lactamasa anteriormente re-  
gistradas, como las de fórmula (I).

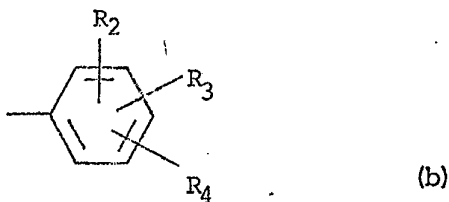
Los ésteres de los compuestos de fórmula (II) pue-  
den presentarse en forma de base libre o en forma de sal  
de adición de ácido.

25 Adecuadamente  $R_1$  es un átomo de hidrógeno. Adecuada-

1 mente  $R_1$  es un grupo alquilo de hasta 5 átomos de carbono.  
Adecuadamente  $R_1$  es un grupo hidroxialquilo de hasta 5 áto-  
mos de carbono. Adecuadamente  $R_1$  es un grupo fenilo opcio-  
5 nalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo  
o con un grupo alquilo o alcoxilo de hasta 3 átomos de  
carbono.

Entre los grupos  $R_1$  adecuados se encuentran los  
grupos metilo, etilo, propilo, butilo, hidroximetilo, hi-  
droxietilo, hidroxipropilo, fenilo, p-metoxifenilo, p-me-  
10 tilfenilo y similares. Ciertos grupos  $R_1$  especialmente  
adecuados son los grupos metilo, etilo, hidroximetilo,  
2-hidroxietilo, isopropilo y fenilo.

Un grupo de compuestos adecuados de esta invención  
son los de fórmula (II) o un éster de los mismos, donde  
15  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta  
5 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de hasta  
5 átomos de carbono o un radical de subfórmula (b):

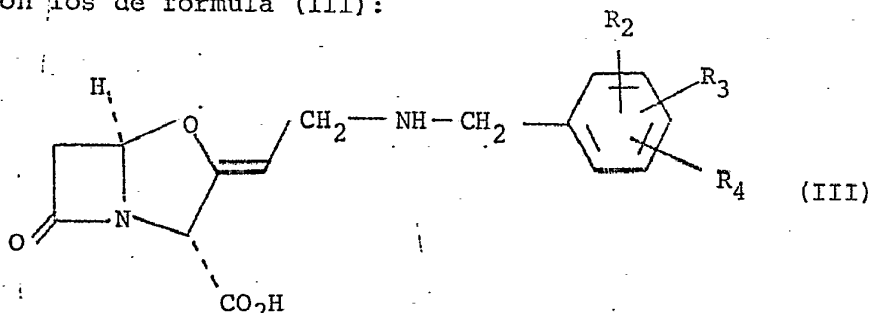


25 donde  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo  
o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo  
alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aciloxi de  
1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo

1           alcoxicarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono en el radical  
alcoxi; R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o  
un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo  
alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo aciloxi  
5           de 1 a 3 átomos de carbono; R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno,  
flúor o cloro o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de car-  
bono o un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono. Como  
se ha indicado anteriormente, estos compuestos pueden en-  
contrarse en forma de zwitterión o en forma de éster o sal  
10          de adición de ácido de dicho éster. Los significados ade-  
cuados y aptos de R<sub>1</sub> incluyen los establecidos anteriormen-  
te en relación con la fórmula (II).

Un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (II)  
son los de fórmula (III):

15



20

y sus ésteres, donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos ante-  
riormente.

25

Estos compuestos de la fórmula se encuentran prefe-  
riblemente en forma de zwitterion por las razones indica-  
das anteriormente. Los compuestos de fórmula (III) pueden

1 presentarse en forma de un éster y adecuadamente ese éster  
está en forma de su sal de adición de ácido.

Más adecuadamente,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno,  
flúor o cloro o un grupo metoxilo, etoxilo, hidroxilo, ace-  
5 toxilo, propioniloxi, metilo, etilo, metoxicarbonilo o  
etoxicarbonilo.

Más adecuadamente,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno,  
flúor o cloro o un grupo metoxilo, etoxilo, acetoxilo,  
propionoxilo, metilo o etilo.

10 Más adecuadamente,  $R_4$  es un átomo de hidrógeno,  
flúor o cloro o un grupo metoxilo, etoxilo, acetoxilo,  
propionoxilo, metilo o etilo.

En el caso más adecuado,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno,  
flúor o cloro, o un grupo metoxilo, hidroxilo o metilo.

15 En el caso más adecuado,  $R_3$  es un átomo de hidróge-  
no, flúor o cloro o un grupo metoxilo o metilo.

En el caso más adecuado,  $R_4$  es un átomo de hidrógeno  
o un grupo metilo o metoxilo.

20 Preferiblemente  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, flúor o  
cloro o un grupo metilo o metoxilo.

Preferiblemente  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un gru-  
po metoxilo.

Preferiblemente  $R_4$  es un átomo de hidrógeno.

25 Los compuestos de esta invención y especialmente  
los de fórmula (III) presentan un amplio espectro de activi-

1           dad inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa.

Ciertos compuestos especialmente preferidos de fórmula (III) son los de fórmula (IV):



10           donde Q es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo, metoxilo, etilo o etoxilo.

Adecuadamente Q es un átomo de hidrógeno, p-flúor, m-flúor, p-cloro o m-cloro o un grupo p-metilo, m-metilo, p-metoxilo o m-metoxilo.

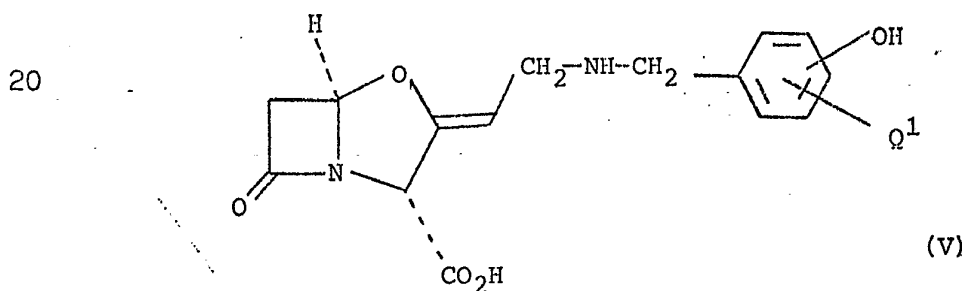
15           En el caso más adecuado, Q es un átomo de hidrógeno, p-flúor o p-cloro o un grupo p-metilo o p-metoxilo.

20           Un compuesto de fórmula (IV) que ha presentado una actividad sinérgica especialmente buena in vivo es aquél donde Q es un átomo de hidrógeno. Este compuesto es capaz de aumentar la eficacia de las penicilinas, como la ampicilina o la amoxicilina, y de las cefalosporinas contra diversas cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de bacterias Gram-negativas como Klebsiella aerogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis y similares y especialmente contra las

25           cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de bacterias Gram-positi-

1 vas como Staphylococcus aureus, cuando se administra por  
vía oral y especialmente cuando se administra por inyec-  
ción. Los compuestos de fórmula (IV) también presentan  
una toxicidad aguda ventajosamente baja, por ejemplo no  
5 se ha observado ninguna muerte en los animales experimen-  
tales cuando se administran cantidades terapéuticas del  
agente sinérgico. Además, estos compuestos son eficaces  
cuando se emplean solos en el tratamiento de las infeccio-  
nes debidas a cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa y no pro-  
10 ductoras de  $\beta$ -lactamasa de Staphylococcus aureus. Así,  
por ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) donde Q es un  
átomo de hidrógeno ha resultado ser más eficaz que la  
ampicilina, la cloxacilina o la cefazolina en el tratamien-  
to de ciertas infecciones debidas a Staphylococcus aureus  
15 Rusell.

Otro subgrupo preferido de compuestos de fórmula (II)  
con propiedades similares a las del subgrupo de fórmula (IV)  
es el de fórmula (V):



25 donde Q<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un

1 grupo metilo, etilo, metoxilo, etoxilo o hidroxilo.

Adecuadamente, el sustituyente OH indicado en la fórmula (VIa) se encuentra en posición para respecto al carbono al que está unido el radical  $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ .

5 Adecuadamente el sustituyente OH indicado en la fórmula (VIa) se encuentra en posición meta con respecto al átomo de carbono al que está unido el radical  $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ .

En el caso más adecuado,  $Q^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxilo.

10 Los compuestos zwitteriónicos de fórmula (IV) y (V) se encuentran normal y preferiblemente en forma cristalina.

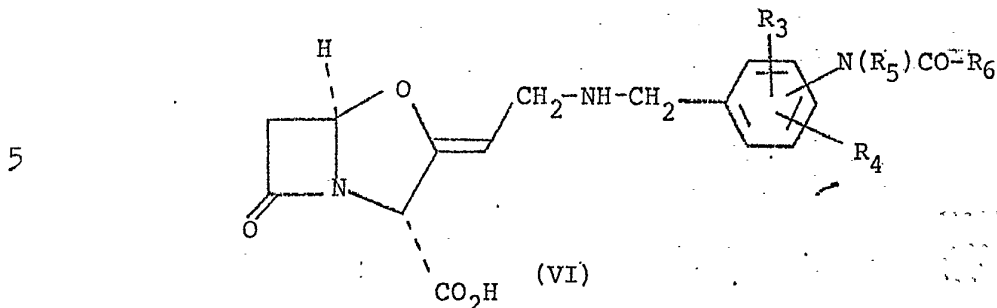
Otro subgrupo de compuestos preferidos de esta invención son los de fórmula (II) donde  $R_2$  es un grupo  $\text{N}(R_5)\text{COR}_6$ ,  $\text{N}(R_5)\text{SO}_2R_6$  o  $\text{CONR}_5R_6$ , donde  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos en relación con la fórmula (II) y sus ésteres. Adecuadamente  $R_5$  es un átomo de hidrógeno. Adecuadamente  $R_5$  es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como el grupo metilo. Adecuadamente  $R_6$  es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Más adecuadamente  $R_6$  es un grupo metilo. Los significados adecuados de  $R_3$  y  $R_4$  en estos compuestos son los indicados en relación con los compuestos de fórmula (II). Estos compuestos pueden encontrarse en forma de zwitteriones del ácido inicial. Los ésteres de estos compuestos pueden encontrarse en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

15

20

25

1 Otro subgrupo especialmente preferido de los compues-  
tos de fórmula (II) es el de fórmula (VI):



10 donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos en relación con  
la fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (VI) se producen general-  
mente en forma cristalina y con un rendimiento superior  
al medio y presentan una actividad similar a los de fórm-  
mulas (IV) y (V).

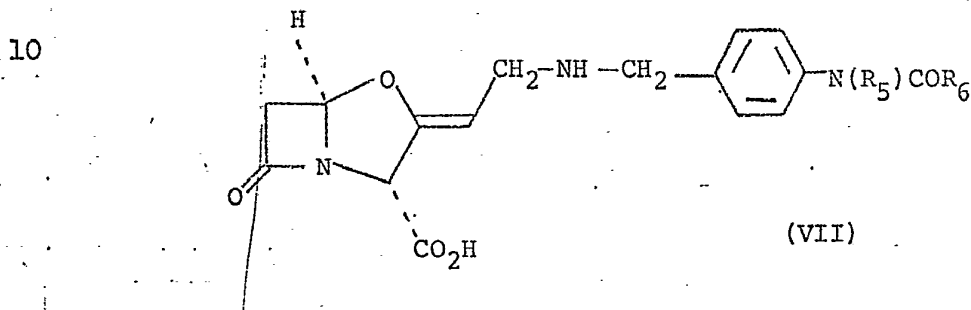
15 En relación con los compuestos de fórmula (VI), es  
más adecuado que R<sub>5</sub> sea un átomo de hidrógeno o un grupo  
alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, como el grupo metilo  
o todavía mejor R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno. En relación  
con los compuestos de fórmula (VI), es más adecuado que  
20 R<sub>6</sub> sea un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como el  
grupo metilo.

Los significados preferidos de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> para los  
compuestos de fórmula (VI) son los definidos en relación  
con las fórmulas (II) y (III). Preferiblemente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>  
25 son ambos átomos de hidrógeno.

1           Adecuadamente, en los compuestos de fórmula (VI),  
el radical  $-N(R_5)COR_6$  está unido a la posición para res-  
pecto al radical  $-NH-CH_2-$ .

5           Adecuadamente, en los compuestos de fórmula (VI),  
el radical  $-N(R_5)COR_6$  está unido a la posición meta res-  
pecto al radical  $-NH-CH_2-$ .

Un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (VI)  
son los de fórmula (VII):

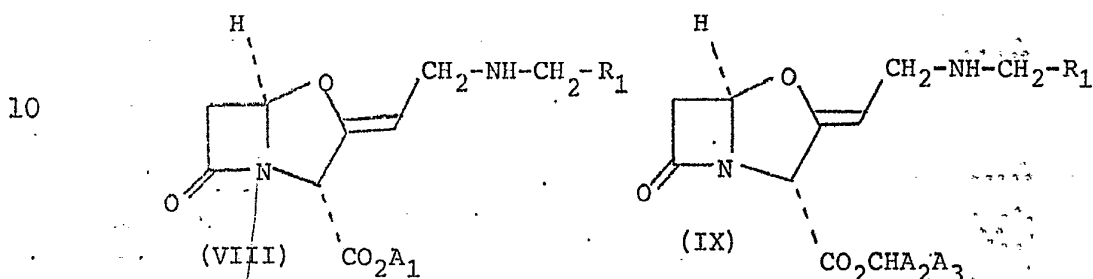


15           donde  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos en relación con la fór-  
mula (II). En un caso especialmente adecuado,  $R_5$  es un  
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de  
carbono como el grupo metilo. Preferiblemente  $R_5$  es un  
átomo de hidrógeno. En un caso especialmente adecuado,  $R_5$   
20           es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y preferible-  
mente un grupo metilo.

25           Como se ha indicado anteriormente, preferimos prepa-  
rar y utilizar los compuestos zwitteriónicos cristalinos  
comprendidos dentro de la fórmula (II), tales como los com-  
puestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (VII). Sin

1 embargo, los ésteres de los compuestos de fórmulas (II)-  
(VII) también forman parte de esta invención, por ejemplo  
en forma de base libre o de sal de adición de ácido, ya  
que estos compuestos también pueden utilizarse para aumen-  
5 tar la eficacia de las penicilinas o cefalosporinas.

Ciertos ésteres adecuados de los compuestos de fór-  
mulas (II)-(VII) incluyen los de fórmulas (VIII) y (IX):

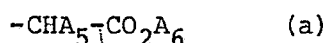
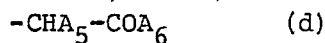
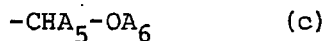


15 donde R<sub>1</sub> es el definido en relación con la fórmula (II) o  
es un grupo fenilo sustituido como el que se encuentra en  
un compuesto de fórmulas (III)-(VII) donde A<sub>1</sub> es un grupo  
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustitui-  
do con un grupo alcoxilo o aciloxi de 1 a 7 átomos de car-  
20 bono; A<sub>2</sub> es un grupo alquenilo o alquinilo de hasta 5 áto-  
mos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido  
con flúor, cloro, bromo, nitro, alquilo o alcoxilo de hasta  
4 átomos de carbono y A<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un gru-  
25 po alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo  
opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo, nitro,  
alquilo o alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono.

1                    Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula  
                    (II) son los ésteres metílico, etílico, n-propílico, n-bu-  
                    tílico, alílico,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ , metoximetílico, acetoximetílico,  
5                    propionoximetílico, pivaloiloximetílico, etoxicarbonil-  
                    oximetílico, metoxicarboniloxietílico, etoxicarboniloxietí-  
                    lico, dimetoxiftalidílico, bencílico, metoxibencílico,  
                    etoxibencílico, nitrobencílico, clorobencílico o similares.  
                    Ciertos grupos  $A_1$  preferidos son los grupos metilo, meto-  
                    ximetilo, acetoximetilo, acetoxietilo, ftalidilo, etoxi-  
10                    carboniloximetilo,  $\alpha$ -etoxicarboniloxietilo y similares.

                    Ciertos grupos  $A_2$  preferidos son los grupos fenilo  
                    y 4-metoxifenilo. Un radical  $A_3$  especialmente preferido es  
                    el átomo de hidrógeno.

15                    Otros significados preferidos de  $A_1$  son los de sub-  
                    fórmulas (c), (d) y (e):



20                    donde  $A_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  
                     $A_6$  es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un  
                    grupo fenilo o bencilo, cualquiera de los cuales puede  
                    estar sustituido con uno o dos grupos alquilo o alcoxilo  
                    de hasta 3 átomos de carbono o con un átomo de flúor,  
                    cloro o bromo o un grupo nitro; o bien  $A_5$  está unido a  
25                     $A_6$  para formar el resto de un anillo heteroalíclico de

1 5 o 6 miembros, saturado, no sustituido, o un grupo orto-  
fenileno que puede estar sustituido con uno o dos grupos  
alquilo o alcoilo de hasta 3 átomos de carbono o con un  
átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo nitro.

5 Un significado acílico adecuado del subgrupo de fór-  
mula (c) es  $-\text{CH}_2-\text{OA}_6$ .

Un significado acílico adecuado del subgrupo de fór-  
mula (d) es  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{A}_6$ .

10 Un significado acílico adecuado del subgrupo de fór-  
mula (e) es  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{A}_6$ .

Otro significado acílico adecuado del subgrupo de  
fórmula (e) es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}_2\text{A}_6$ .

15 Son valores preferidos de  $\text{A}_6$  en los radicales acíli-  
cos anteriores los grupos metilo, etilo, propilo, butilo,  
fenilo y bencilo.

Son significados cíclicos adecuados del subgrupo  
de fórmula (c) los grupos tetrahidropiraniilo y tetrahidro-  
furanilo.

20 Los ésteres de los compuestos de fórmula (II) como  
los de los compuestos de fórmulas (IV) o (V) pueden pre-  
sentarse en forma de sus sales de adición de ácido si  
así se desea. El ácido empleado para formar la sal será  
en el caso más adecuado un ácido farmacéuticamente acepta-  
ble pero también se consideran las sales de adición con  
25 ácidos no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como

1 intermediarios en la preparación de sales farmacéuticamen-  
te aceptables por intercambio de ión. Las sales de adición  
de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas son las de  
ácidos orgánicos e inorgánicos como clorhídrico, fosfórico,  
5 sulfúrico, metanosulfónico, toluensulfónico, cítrico, máli-  
co, acético, láctico, tartárico, propiónico, succínico o  
similares. En el caso más adecuado, la sal de adición de  
ácido se encuentra en forma sólida y preferiblemente en  
forma sólida cristalina.

10 Los compuestos de esta invención en forma cristalina  
pueden estar solvatados, por ejemplo hidratados.

Esta invención proporciona una composición farmacéuti-  
ca que comprende un compuesto de la invención y un vehículo  
farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones de la invención incluyen las adecua-  
das para uso oral, tópico o parenteral y pueden utilizar-  
se para el tratamiento de las infecciones en mamíferos, in-  
cluido el hombre.

20 Las formas adecuadas de las composiciones de esta in-  
vención son tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensio-  
nes, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles  
adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones  
pueden contener los materiales farmacéuticamente aceptables  
25 como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, pre-  
servativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la

1           práctica farmacéutica convencional, en la forma conocida  
por los expertos en el campo de la formulación de anti-  
bióticos.

5           Las composiciones inyectables o infusibles de un  
compuesto de esta invención son especialmente adecuadas  
ya que pueden producirse elevados niveles del compuesto  
en sangre después de administrarlo por inyección o infu-  
sión. Así, un aspecto de composición preferido de esta  
invención comprende un compuesto de la misma en forma esté-  
10          ril y más adecuadamente en forma cristalina estéril. Los  
compuestos zwitteriónicos de esta invención son especial-  
mente adecuados para uso en dichas composiciones.

15          La solución inyectable del compuesto de esta inven-  
ción debe prepararse en un líquido estéril exento de piró-  
genos como agua, etanol acuoso o similares.

20          Los compuestos de esta invención, cuando se encuen-  
tran en forma cristalina de gran pureza, pueden presentar  
una solubilidad en agua relativamente baja de manera que,  
si se desea administrar cantidades sustanciales del medi-  
camento, puede ser necesario emplear cantidades bastante  
grandes de agua para su reconstitución. En estas circuns-  
tancias, frecuentemente conviene administrar la solución  
por vía intravenosa.

25          Otra forma de administrar los compuestos de esta in-  
vención y especialmente los compuestos zwitteriónicos de

1 fórmulas (III)-(VII) consiste en utilizar una suspensión  
inyectable. Estas suspensiones pueden prepararse en agua  
estéril, solución salina estéril o similares o también  
5 pueden contener agentes suspensoros como polivinilpirroli-  
dona, lecitina o similares (por ejemplo en la forma descri-  
ta para el trihidrato de amoxicilina en la patente belga  
839109). Alternativamente, estas composiciones pueden pre-  
pararse en un agente suspensor oleoso aceptable como acei-  
te de aráquida o su equivalente. El uso de suspensiones  
10 puede dar lugar a niveles en sangre del medicamento venta-  
josamente prolongados. También puede consultarse la patente  
belga n° 839109 para métodos y materiales adecuados para la  
producción de suspensiones acuosas inyectables. Para uso  
en estas suspensiones, el compuesto zwitteriónico de esta  
15 invención puede encontrarse en forma de partículas finas  
como se indica en dicha patente belga.

Las composiciones en forma de dosis unitarias que  
comprenden un compuesto de esta invención adecuadas para  
administración oral constituyen otro aspecto de composi-  
20 ción adecuado de esta invención. Sin embargo, las formas  
administrables por vía oral son generalmente menos prefe-  
ridas que las formas inyectables debido a la absorción re-  
lativamente mala de los compuestos en el tracto gastro-  
intestinal. A pesar de esto, las composiciones administra-  
25 bles por vía oral son útiles ya que puede esperarse un ni-

1           vel en sangre sinérgicamente efectivo a dosis elevadas y  
a dosis menores estas composiciones pueden utilizarse pa-  
ra tratar las infecciones localizadas en el tracto gastro-  
intestinal.

5           Las composiciones en forma de dosis unitaria que  
comprenden un compuesto de esta invención adecuadas para  
administración tópica también están consideradas en esta  
memoria. En este caso, el término "administración tópi-  
ca" también incluye la administración local a las superfi-  
10           cies internas de las glándulas mamarias del ganado, por  
ejemplo durante el tratamiento de la mastitis por adminis-  
tración intramamaria.

15           El compuesto de fórmula (II) puede encontrarse en la  
composición como único agente terapéutico que puede encon-  
trarse junto con otros agentes terapéuticos como penicilina  
o cefalosporina. Se consiguen importantes ventajas incluyen-  
do una penicilina o una cefalosporina, ya que la composi-  
ción resultante presenta mayor eficacia (sinergia).

20           Las penicilinas adecuadas para incluirlas en las  
composiciones de esta invención son la bencilpenicilina,  
fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propi-  
cilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina,  
ciclacilina, pirbenicilina, azlocilina, mezlocilina, cel-  
25           benicilina y otras penicilinas conocidas incluidas las  
prodrogas de las mismas tales como sus ésteres hidroliza-

1           bles in vivo como los ésteres acetoximetílico, pivaloiloxi-  
metílico,  $\alpha$ -etoxicarboniloxietílico o ftalidílico de ampi-  
cilina, bencilpenicilina o amoxicilina y los aductos de  
5           aldehidos o cetonas de las penicilinas que contienen una  
cadena lateral de 6- $\alpha$ -aminoacetamida (como hetacilina,  
metampicilina y derivados análogos de la amoxicilina) o  
los  $\alpha$ -ésteres de carbenicilina o ticarcilina como sus  
 $\alpha$ -ésteres fenílico o indanílico.

10           Las cefalosporinas adecuadas para incluirlas en las  
composiciones de esta invención son la cefatrizina, cefa-  
loridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefacetrilo,  
nafato de cefamandol, cefapirina, cefradina, 4-hidroxi-  
cefalexina, cefaparol, cefaloglicina y otras cefalospori-  
nas conocidas o prodrogas de las mismas.

15           Estos compuestos se emplean frecuentemente en forma  
de sal o hidrato de los mismos.

20           Naturalmente, si la penicilina o cefalosporina pre-  
sente en la composición no es adecuada para administración  
oral, entonces la composición se adaptará a la administra-  
ción parenteral. Como se ha indicado anteriormente, se  
prefieren estas composiciones inyectables o infusibles.

25           Son penicilinas muy preferidas para uso en las com-  
posiciones de esta invención la ampicilina, amoxicilina,  
carbenicilina y ticarcilina. Estas penicilinas pueden em-  
plearse como sales farmacéuticamente aceptables, por ejem-

1 plo como sal sódica. Alternativamente, la ampicilina o amoxicilina puede emplearse en forma de partículas finas de la forma zwitteriónica (generalmente como trihidrato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina) para uso en una  
5 suspensión inyectable, por ejemplo en la forma antes descrita para un compuesto de esta invención.

La penicilina preferida para uso en la composición sinérgica es la amoxicilina, por ejemplo en forma de su sal sódica o su trihidrato.

10 Son cefalosporinas especialmente adecuadas para uso en las composiciones de esta invención la cefaloridina y la cefazolina. Estas cefalosporinas pueden utilizarse como sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal sódica.

15 Cuando se encuentra junto con una cefalosporina o una penicilina, la relación de compuesto de esta invención a la penicilina o cefalosporina puede oscilar dentro de amplios límites, por ejemplo de 10:1 a 1:10, v.g. alrededor de 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6 (en peso, calculado sobre el equivalente del antibiótico libre puro).  
20 Las composiciones administrables por vía oral que contienen un compuesto de la invención contendrán normalmente una cantidad relativamente mayor de agente sinérgico que las composiciones inyectables correspondientes; por ejemplo,  
25 la relación en una composición oral puede ser alrededor de

1 3:1 a 1:1 mientras que una composición inyectable correspondiente puede contener una relación de 1:1 a 1:3 aproximadamente (compuesto de la invención:penicilina o cefalosporina).

5 La cantidad total de un compuesto de la invención en cualquier dosis unitaria estará comprendida normalmente entre 25 y 1000 mg y habitualmente entre 50 y 500 mg, por ejemplo alrededor de 62,5, 100, 125, 150, 200 o 250 mg.

10 Las composiciones de esta invención pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, el tracto urinario o los tejidos blandos del hombre y la mastitis del ganado, entre otras infecciones.

15 Normalmente se administran de 50 a 1000 mg de los compuestos de esta invención cada día de tratamiento pero más habitualmente se administran al día de 100 a 750 mg de los compuestos de esta invención, por ejemplo en 1 a 6 dosis y más habitualmente en 2, 3 o 4 dosis.

20 La penicilina o cefalosporina en la composición sinérgica de esta invención se encuentra normalmente en una proporción aproximadamente igual a la que se utiliza convenientemente que por término general suele ser alrededor de 62,5 a 1000 mg por dosis y más habitualmente alrededor de 125, 250 o 500 mg por dosis.

25 Una composición especialmente adecuada de esta invención contiene de 150 a 1000 mg de amoxicilina en forma

1 de trihidrato o de sal sódica y de 25 a 500 mg de un compuesto de esta invención.

En el caso más adecuado, esta forma de composición contiene un compuesto de fórmulas (III)-(VIII).

5 Otra composición especialmente preferida de esta invención contiene de 150 a 1000 mg de ampicilina o de una prodroga de la misma y de 25 a 500 mg de un compuesto de esta invención.

10 En el caso más adecuado, esta forma de composición contiene trihidrato de ampicilina, anhidrato de ampicilina, ampicilina sódica, hetacilina, hidrocioruro de pivampicilina, hidrocioruro de bacampicilina o hidrocioruro de talampicilina. En el caso más adecuado, esta forma de la composición contiene un compuesto de fórmulas (III)-(VIII).

15 Muy adecuadamente, las composiciones anteriores contienen de 200 a 700 mg del componente penicilínico. Más adecuadamente, la composición anterior contiene de 50 a 250 mg de un compuesto de fórmula (III)-(VIII), preferiblemente en forma cristalina.

20 Estas composiciones pueden adaptarse al uso oral o parenteral excepto cuando contienen un éster hidrolizable in vivo de ampicilina o amoxicilina, en cuyo caso las composiciones no son adecuadas para la administración parenteral.

25 Otra composición especialmente preferida de esta in-

1           vención contiene de 200 a 2000 mg de carbenicilina, ticarcilina o una prodroga de la misma y de 50 a 500 mg de un compuesto de la invención.

5           Adecudamente esta forma de composición contiene carbenicilina disódica. Adecudamente esta forma de composición contiene ticarcilina disódica.

10           Más adecuadamente, esta forma de composición contiene de 75 a 250 mg de un compuesto de fórmulas (III)-(VIII), preferiblemente en forma cristalina. Estas composiciones que contienen disales de carbenicilina y ticarcilina son adecuadas para la administración parenteral.

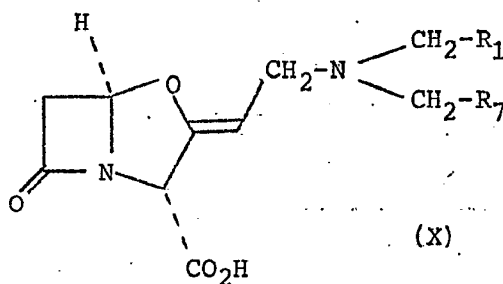
15           Esta invención también proporciona un método de tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre y en los mamíferos domésticos, que consiste en administrar una composición de esta invención.

20           Comúnmente la infección tratada será debida a una cepa de Staphylococcus aureus, Klebsiella aerogenes, Escherichia coli, Proteus esp. o similares. Los organismos que se cree que son más rápidamente tratados por una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de esta invención es el Staphylococcus aureus. Los otros organismos citados son tratados más eficazmente empleando una cantidad sinérgicamente efectiva del compuesto de la invención y una penicilina o cefalosporina. La administración de los  
25           dos componentes puede tener lugar separadamente pero en ge-

1 neral se prefiere emplear una composición que contenga  
el agente sinérgico y la penicilina o cefalosporina.

El tratamiento está indicado en las infecciones del  
tracto respiratorio y del tracto urinario en el hombre y  
5 de la mastitis en el ganado vacuno.

Esta invención también proporciona un procedimiento  
para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como  
el definido anteriormente o un éster del mismo, cuyo pro-  
cedimiento consiste en hidrogenar un compuesto de fór-  
10 mula (X):



15 o un éster del mismo, donde R<sub>1</sub> es el definido en rela-  
ción con la fórmula (II) y R<sub>7</sub> es un grupo de subfórmula (a)  
como el definido en relación con la fórmula (II) y después,  
si se desea, esterificar el zwitterion de fórmula (IIa) de-  
20 finido anteriormente, que se produce por hidrogenación del  
compuesto de fórmula (X) o de un éster hidrogenolizable del  
mismo.

Cuando se utiliza aquí el término "éster hidrogeno-  
25 lizable" significa un éster que por hidrogenación se escin-  
de para dar el ácido carboxílico original.

1 La hidrogenación se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador de un metal de transición.

5 El catalizador que se prefiere utilizar es el paladio, por ejemplo en forma de paladio en carbón (carbón activo), paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato cálcico o similares.

10 Un catalizador preferido es el paladio en carbón (algunas veces denominado paladio en carbón activo); por ejemplo paladio al 5 %, 10 %, 20 % o 30 % en carbón. Es especialmente adecuado un catalizador con mayor contenido en paladio ya que pueden emplearse pesos totales menores de catalizador, evitando así los posibles problemas asociados a la absorción de productos sobre el carbón.

15 En esta reacción puede utilizarse una presión de hidrógeno baja, media o alta, por ejemplo de 1 a 6 atmósferas. En general, si el catalizador empleado contiene un porcentaje más bajo de paladio (por ejemplo 5 o 10 % de paladio), entonces se obtienen mejores rendimientos del producto deseado empleando una presión alrededor de 3 a 5  
20 atmósferas de hidrógeno, por ejemplo alrededor de 4 atmósferas de hidrógeno. En general, si el catalizador empleado contiene un mayor porcentaje de paladio (por ejemplo 20 o 30 % de paladio), entonces también pueden obtenerse rendimientos aceptables del producto deseado a presiones bajas  
25 y medias de hidrógeno, por ejemplo alrededor de 1 a 2 atmós-

1           feras de hidrógeno. Hemos encontrado conveniente utilizar  
una presión de hidrógeno igual o ligeramente superior a la  
atmosférica en combinación con catalizadores de mayor con-  
tenido en paladio.

5           La reacción se lleva a cabo normalmente a una tempe-  
ratura no extrema, por ejemplo entre 0 y 30°C y más habi-  
tualmente entre 12 y 25°C. Generalmente conviene efectuar  
la reacción a la temperatura ambiente.

10           Los disolventes adecuados para realizar la hidroge-  
nación son etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofu-  
rano, dioxano, acetato de etilo o mezclas de estos disol-  
ventes o estos mismos disolventes en presencia de agua. Un  
disolvente preferido es el tetrahidrofurano acuoso. Otro  
disolvente preferido es una mezcla de isopropanol, tetrahi-  
drofurano y agua.

15           Adecuadamente  $R_1$  es un grupo de subfórmula (b) como  
el definido anteriormente.

20           Cuando  $R_1$  es un grupo fenilo sustituido, entonces  $R_7$   
es más adecuadamente un grupo fenilo análogamente sustitui-  
do o un grupo fenilo.

En el caso más adecuado,  $R_7$  es un grupo fenilo.

25           En el caso más adecuado,  $R_1$  es un grupo fenilo o fe-  
nilo sustituido como se ha indicado y definido en relación  
con cualquiera de las fórmulas (III)-(VII).

Hemos preferido efectuar la reacción de hidrogena-

1 ción sobre un éster hidrogenolizable de un compuesto de  
fórmula (X), de manera que en la hidrogenación se forma el  
propio compuesto de fórmula (II). Estas reacciones de hidro-  
5 genación transcurren por lo menos en parte a través de la  
formación de un compuesto de fórmula (X). Los ésteres hi-  
drogenolizables preferidos son los ésteres bencílico y  
bencílicos sustituidos, como metoxibencílico, nitrobencí-  
lico (por ejemplo el éster p-nitrobencílico), clorobencíli-  
co, bromobencílico y similares. Un éster hidrogenolizable  
10 especialmente adecuado es el éster bencílico. Otro éster  
hidrogenolizable especialmente adecuado es el éster p-meto-  
xibencílico.

15 Generalmente el producto puede aislarse de la mezcla  
de reacción filtrando los sólidos (el catalizador, que ha  
de ser lavado bien para separar el producto) y después eva-  
porando el disolvente, preferiblemente a presión reducida,  
para dar el producto inicial. Puede purificarse por métodos  
convencionales como cromatografía sobre celulosa u otra fa-  
20 se estacionaria débil, eluyendo con un alcohol C<sub>1-4</sub> opcio-  
nalmente en presencia de agua y opcionalmente en presencia  
de tetrahidrofurano. Por evaporación de las fracciones acti-  
vas combinadas (identificadas mediante rociada con permanga-  
nato potásico acuoso en un cromatograma de capa fina) se  
25 obtiene el compuesto deseado en forma pura. El producto de-  
seado normalmente se obtiene en forma cristalina (a no ser

1 que sea un éster no salificado). Por trituración bajo eta-  
nol, isopropanol o un alcohol  $C_{1-4}$  similar u otro disolven-  
te convencional como una cetona, un éter o un éster u otro  
5 disolvente convencional (por ejemplo de hasta 6 átomos de  
carbono y más adecuadamente hasta 4 átomos de carbono) pue-  
de favorecerse la cristalización. También puede emplearse  
la recristalización en etanol o similares. El disolvente  
utilizado en estos procesos puede estar ventajosamente hume-  
decido.

10 Los compuestos zwitteriónicos como los de fórmulas  
(III)-(IV) pueden obtenerse mediante reacciones de mayor  
rendimiento por adición de un alcohol  $C_{1-4}$ , como etanol  
frío o similares, al producto inicial.

15 El producto inicial de las reacciones de menor ren-  
dimiento puede contener impurezas considerables de manera  
que puede ser ventajoso lavar el producto inicial disol-  
viéndolo en un disolvente orgánico no miscible con agua  
y extrayendo con agua. Por evaporación de la fase acuosa,  
preferiblemente bajo un buen vacío, se obtiene un produc-  
20 to más puro que puede ser purificado de nuevo si se desea  
como se ha descrito anteriormente.

25 Los ésteres no salificados de los compuestos de fór-  
mula (II) suelen ser aceites de manera que con frecuencia  
resulta más cómodo para manipularlos convertirlos en sales  
sólidas de adición de ácidos, por ejemplo por reacción con

1 un equivalente de un ácido. Alternativamente, el éster no  
hidrogenolizable del compuesto de fórmula (X) puede ser hi-  
drogenado en presencia de un equivalente de un ácido, es  
5 decir, puede ser hidrogenado cuando se encuentra en forma  
de su sal de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser hidrogena-  
dos en forma de sus sales de adición de ácido con un ácido  
fuerte pero esto no constituye una forma preferida del pro-  
cedimiento de esta invención.

10 Esta invención también proporciona un procedimiento  
para la preparación de un éster de un compuesto de fórmula  
(II), que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fór-  
mula (II) con un agente esterificante.

15 El compuesto zwitteriónico de fórmula (II) puede di-  
solverse o suspenderse en un disolvente como dimetilformami-  
da, hexametilfosforamida, diclorometano, acetato de etilo  
u otros disolventes no esterificables y esterificarlo allí.  
Las temperaturas adecuadas para esta reacción oscilan entre  
20 0 y 25°C aproximadamente. Los reactivos esterificantes ade-  
cuados son los haluros reactivos y sus equivalentes, sales  
de alquiloxonio y similares.

25 Cuando se emplea un reactivo como un yoduro, cloruro,  
bromuro, tosilato o mesilato reactivo o un equivalente de  
los mismos, la sal resultante es generalmente adecuada para  
uso en una composición de esta invención. Alternativamente,

1 la sal puede convertirse en la base libre o en otra sal.  
Cuando se emplea una sal de alquiloxonio, se prefiere con-  
vertir el tetrafluoborato resultante en la base libre o en  
otra sal. Las diversas sales mencionadas pueden convertirse  
5 en la base libre por neutralización, por ejemplo poniendo  
en contacto una solución de la sal en agua con una fase  
orgánica, neutralizando la sal por adición de una base y  
extrayendo la amina liberada en la fase orgánica. Esta ami-  
na puede ser resalificada después por reacción con un ácido  
10 apropiado, por ejemplo en un disolvente orgánico seco. Ge-  
neralmente se prefiere emplear no más de un equivalente  
de ácido para este proceso. Alternativamente, la sal inicial-  
mente formada puede convertirse en otra sal empleando un  
material cambiador de ion, por ejemplo haciendo pasar una  
15 solución acuosa de una sal a través de un lecho de una re-  
sina cambiadora de anión en forma de la sal deseada, por  
ejemplo en forma de cloruro.

Normalmente las sales pueden obtenerse en forma sόli-  
da disolviéndolas en un disolvente orgánico bastante polar  
20 (como etanol, tetrahidrofurano o similares) y después preci-  
pitándolas con un disolvente no polar como éter dietílico,  
ciclohexano o similares.

Las sales de los ésteres de los compuestos de fórmu-  
la (II) pueden obtenerse normalmente en forma cristalina por  
25 métodos convencionales como trituración (o cristalización o

1       recristalización) en un disolvente orgánico adecuado como  
éter, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o similares.

5       Esta invención también proporciona un procedimiento  
para la preparación de un éster del compuesto de fórmula (II),  
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una sal de  
adición de ácido del compuesto de fórmula (II) con un alcohol,  
en presencia de un agente promotor de la condensación.

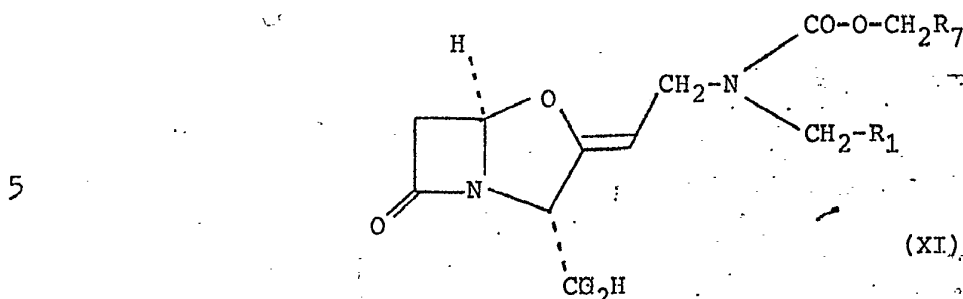
10       Los agentes promotores de la condensación adecuados  
para uso en este procedimiento son las carbodiimidias como  
diciclohexilcarbodiimida y sus equivalentes químicos.

15       La sal de adición de ácido puede formarse in situ o  
puede preformarse. El ácido empleado normalmente será un  
ácido fuerte como ácido metanosulfónico, ácido p-toluensul-  
fónico o similares o ácido trifluoroacético o similares.

20       La reacción se lleva a cabo normalmente en un disol-  
vente orgánico inerte. Cuando el éster que se forma es el  
de un alcohol líquido, es conveniente emplear ese alcohol  
como disolvente o como parte del sistema disolvente. La este-  
rificación se realiza generalmente a una temperatura no ex-  
trema, por ejemplo de 0 a 35°C, v.g. alrededor de 10 a 25°C.  
Convenientemente la reacción puede efectuarse a la tempera-  
tura ambiente.

25       Esta invención también proporciona un procedimiento  
para la preparación de un éster de un compuesto de fórmu-  
la (II), cuyo procedimiento consiste en hidrogenar el corres-

1 pondiente éster de un compuesto de fórmula (XI):



donde  $R_1$  es el definido en relación con la fórmula (II) y  $R_7$  es el definido en relación con la fórmula (X).

10 En el caso más adecuado,  $R_7$  es un grupo fenilo.

El éster del compuesto de fórmula (XI) es adecuadamente un éster como el definido en relación con la fórmula (VIII).

15 Son ésteres especialmente adecuados del compuesto de fórmula (XI) los ésteres alquílicos  $C_{1-4}$ , especialmente los ésteres metílicos y etílicos.

La hidrogenación puede realizarse en condiciones generales iguales a las descritas antes en relación con la hidrogenación de un compuesto de fórmula (X).

20 Un disolvente preferido es el tetrahidrofurano, opcionalmente en mezcla con agua o con un alcohol  $C_{1-4}$  como etanol. Convenientemente, la reacción utiliza hidrógeno a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente.

25 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un éster de un compuesto de fórmula

1 (XI), cuyo procedimiento consiste en esterificar el compues-  
to de fórmula (XI) o una sal del mismo.

5 En el caso más adecuado, esta esterificación-se rea-  
liza por reacción de una sal de un compuesto de fórmula  
(XI) con un haluro reactivo d un equivalente químico del  
mismo.

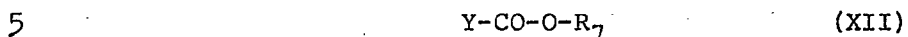
10 Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (XI)  
son las de litio, sodio, potasio y similares. Como agen-  
te esterificante adecuado podemos citar los cloruros, bro-  
muros, yoduros, anhídridos, tosilatos y mesilatos reacti-  
vos y similares.

15 La esterificación puede efectuarse en un disolvente  
orgánico convencional como acetona, dimetilformamida, etc.  
La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura  
no extrema como 0 a 35°C, por ejemplo 10 a 25°C. Convenien-  
temente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

20 El ácido de fórmula (XI) también puede ser esterifica-  
do por reacción con un alcohol en presencia de un reactivo  
promotor de la condensación como carbodiimida, por ejemplo  
d ciclohexilcarbodiimida o un equivalente químico de la  
misma. Estas reacciones pueden efectuarse en condiciones si-  
milares a las descritas antes para el mismo tipo de reac-  
ción efectuada sobre una sal de adición de ácido de un com-  
puesto de fórmula (II).

25 Esta invención también proporciona un procedimiento

1 para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) o una  
sal del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio-  
nar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, defi-  
nidos anteriormente, con un compuesto de fórmula (XII):



donde  $R_7$  es el definido en relación con la fórmula (X) e Y  
es un grupo fácilmente desplazable.

Los grupos Y preferidos son un átomo de cloro y áto-  
mos o grupos químicamente equivalentes como el átomo de bro-  
mo o un grupo  $OR_7$  o similares.

10 Un compuesto preferido de fórmula (XII) es el cloro-  
formiato de bencilo.

La reacción puede llevarse a cabo en condiciones de  
acilación convencionales, por ejemplo en un disolvente orgá-  
nico no acilable como acetona, en presencia de un aceptor  
15 de ácido como bicarbonato de litio, carbonato sódico, carbo-  
nato potásico o similares y a una temperatura no extrema como  
10 a 30°C, por ejemplo alrededor de 0 a 10°C.

Hemos encontrado conveniente efectuar la acilación so-  
bre una sal del compuesto de fórmula (II), tal como una sal  
20 metálica alcalina y en especial la sal de litio.

De las descripciones anteriores se deduce que en un  
amplio aspecto del procedimiento, esta invención proporciona  
un procedimiento para la preparación de un compuesto de fór-  
mula (II) definido anteriormente o un éster del mismo, cuyo  
25

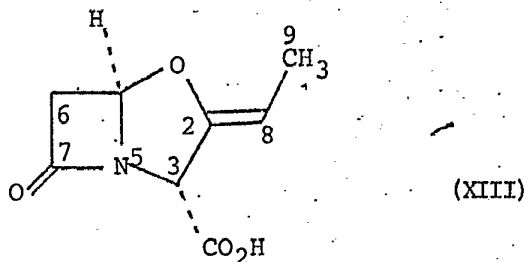
1 procedimiento consiste en hidrogenar un compuesto de fórmula (X) como el definido anteriormente o un éster del mismo y después, si se desea, esterificar el zwitterion de fórmula (IIa) definido anteriormente, que se ha producido por hidrogenación del compuesto de fórmula (X) o de un éster hidrogenolizable del mismo; o después, si se desea, acilar el zwitterion de fórmula (IIa) definido anteriormente, que se ha producido por hidrogenación del compuesto de fórmula (X) o de un éster hidrogenolizable del mismo, con un compuesto de fórmula (XII) definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (XI) antes definida y después esterificar el compuesto resultante de fórmula (XI) o una sal del mismo y someter el éster así formado a hidrogenación para formar el éster deseado de un compuesto de fórmula (II).

15 Como los compuestos de fórmula (XI) y sus sales y ésteres pueden ser utilizados como intermediarios, forman parte de esta invención. Adecuadamente, los compuestos de fórmula (XI) se encuentran en forma de un éster de un tipo antes descrito. Adecuadamente, los compuestos de fórmula (XI) se encuentran en forma de una sal como una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de litio.

20 Los intermediarios de fórmula (X) y sus ésteres pueden prepararse por los métodos de la solicitud de patente británica n° 41887/75 o su equivalente.

25

1 Hemos elegido nombrar los nuevos compuestos de esta  
invención como derivados nucleares del ácido desoxiclavulá-  
nico que responde a la fórmula (XIII):



10 Así, en este sistema, el sustituyente amino está defi-  
nido como enlazado al átomo de carbono 9.

Los procedimientos de esta invención pueden ser adap-  
tados a la preparación de los siguientes compuestos:

ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(2-metoxibencil) aminodesoxiclavulánico

15 ácido 9-N-(3-metoxibencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(4-metoxibencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(4-hidroxibencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(3-hidroxibencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil) aminodesoxiclavulánico

20 ácido 9-N-(3-hidroxi-4-metoxibencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(2-fluorbencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(3-fluorbencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(4-fluorbencil) aminodesoxiclavulánico

ácido 9-N-(2-metilbencil) aminodesoxiclavulánico

25 ácido 9-N-(3-metilbencil) aminodesoxiclavulánico

- 1      ácido 9-N-(4-metilbencil) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(2-acetamidobencil) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(3-acetamidobencil) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(4-acetamidobencil) aminodesoxiclavulánico  
5      ácido 9-N-(4-propionamidobencil) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(4-clorobencil) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(2-hidroxietyl) aminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-etilaminodesoxiclavulánico  
         ácido 9-N-(2-hidroxietyl) aminodesoxiclavulánico  
10     ácido 9-N-propilaminodesoxiclavulánico.

Esta invención también proporciona ésteres de los compuestos anteriores, cuyos ésteres pueden encontrarse en forma de sales de adición de ácido. Son ésteres adecuados los siguientes:

- 15            metílico  
              etílico  
              metoximetílico  
              benzoilmetílico  
              acetilmetílico  
20            bencílico  
              4-metoxibencílico  
              2-hidroxietylílico  
              carboximetílico.

25            Las sales de adición de ácido adecuadas son normal  
              y preferiblemente las formadas con ácidos farmacéuticamente

1 aceptables.

Las siguientes Descripciones ilustran los procedimientos empleados para preparar los productos intermedios. Las aminas secundarias utilizadas para desplazar los grupos aciloxi de los derivados acilados de ácido clavulánico pueden ser preparadas por hidrogenación de una base de Schiff preparada por reacción de un aldehído y una amina primaria en la forma convencional. Las siguientes Demostraciones ilustran las actividades de los compuestos de esta invención. Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

DESCRIPCION 1

9--(N-Bencil-N-2-hidroxietyl)aminodesoxiclavulanato de bencilo

Se enfrían a 0°C 0,5 g de éster bencilico de clavudieno en 10 ml de acetonitrilo, se añaden 0,36 g de N-bencil-2-hidroxietylamina y la mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se evapora a pequeño volumen. El residuo se somete a cromatografía de columna empleando acetato de etilo como eluyente. El producto, aislado con bajo rendimiento, presenta el siguiente espectro IR (película líquida): 3400 (ancha, -OH), 1800 (C=O de β-lactama), 1740 (C=O de éster), 1700 (C=C), 1695 cm<sup>-1</sup> (protones aromáticos).

DESCRIPCION 2

9--(N-Bencil-N-2-hidroxietyl)amino-desoxiclavulanato de p-

metoxibencilo

1            Se tratan 5,37 milimoles de tricloroacetilclavulanato  
de p-metoxibencilo en 75 cc de dimetilformamida seca a  $-10^{\circ}\text{C}$   
con 1,55 cc de N-bencil-N-2-hidroxiethylamina y se agita a  
esta temperatura durante 5 horas. La mezcla se vierte en  
5        150 cc de acetato de etilo y se lava tres veces con 100 cc  
de agua cada vez, se seca y se evapora para dar 0,38 g de  
un aceite. Rf ( $\text{SiO}_2$ /acetato de etilo:ciclohexano 1:1) =  
0,13.  $\nu$  (película): 3400, 1810, 1750, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

DESCRIPCION 3

10        9-(N-Bencil-N-etil)aminodesoxiclavulanato de bencilo  
/        Se tratan 9,2 milimoles de tricloroacetilclavulanato  
de bencilo en 30 cc de dimetilformamida seca a  $-60^{\circ}\text{C}$  con  
2,74 cc de N-benciletilamina y se agita durante 3,5 horas  
a esta temperatura. La mezcla se vierte en 150 cc de ace-  
tato de etilo y se lava tres veces con 100 cc de agua cada  
15        vez, se seca y se evapora a vacío para dar 4,43 g de un  
aceite. Rf ( $\text{SiO}_2$ /acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,3.  
 $\nu$  (película): 1804, 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

DESCRIPCION 4

20        9-(N-Bencil-N-isopropil)aminodesoxiclavulanato de bencilo  
Se enfrían en agua de hielo 0,5 g de éster bencílico  
de clavudieno en 10 ml de acetonitrilo. Se añaden con agi-  
tación 0,39 g (1,3 moles) de N-isopropilbencilamina. La  
mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambien  
25        te y se agita durante 3 horas. Se añaden 100 ml de acetato

1 de etilo y la solución se evapora a pequeño volumen a va-  
cío. El residuo se somete a cromatografía en columna de  
gel de sílice empleando ciclohexano y acetato de etilo co-  
mo eluyente. El producto eluye después del dieno que no  
5 ha reaccionado.

DESCRIPCION 5

9-(N,N-Dibencil)aminodesoxiclavulanato de bencilo

Se disuelven 0,8 g de dicloroacetilclavulanato de ben-  
cilo en dimetilformamida seca, se enfría a 0°C, se trata con  
10 768  $\mu$ l (0,004 moles) de dibencilamina en 4 ml de dimetilfor-  
mamida seca durante 15 minutos, manteniendo la temperatura  
a 0°C. La solución amarilla resultante se agita a 0° duran-  
te 2,5 horas y a la temperatura ambiente durante 4 horas.  
Se añaden 100 ml de acetato de etilo y la solución se la-  
15 va tres veces con 25 ml de agua, se seca y evapora. El acei-  
te se purifica por elución de gradiente fijo sobre gel de  
sílice empleando acetato de etilo/ciclohexano como eluyen-  
te. (rendimiento: 0,33 g). Rf (SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo;ciclo-  
hexano 1:1) = 0,76.

20  $\nu$ (película): 1810, 1755, 1700.

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2,80 (1H, d, J 16 Hz), 6 $\beta$ -CH), 3,05 (2H,  
d, J 7 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,17-3,37 (1H, m, 6 $\alpha$ -CH), 3,32 (4H, s,  
2 x NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,59 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,90 (1H, s,  
3-CH), 5,03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,57 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH),  
25 7,20 (15H, s, 3 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

1

DESCRIPCION 6

9-(N,N-Dibencil)aminodesoxiclavulanato de bencilo

5

Se tratan 271 mg de éster bencílico de clavudieno en 4 ml de acetonitrilo seco a 0°C con 197 mg de dibencilamina en 2 ml de acetonitrilo seco durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa el disolvente por evaporación y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se evapora y se fracciona en gel de sílice para dar el producto deseado que se purifica por cromatografía.

10

DESCRIPCION 7

9-{N-Bencil-N-(dl-2-hidroxiopropil)}aminodesoxiclavulanato de bencilo

15

Se enfrían a 0°C 0,8 g de dicloroacetilclavulanato de bencilo en 20 ml de dimetilformamida seca y se añade lentamente una solución de 0,65 g de dl-1-bencilamino-propan-2-ol en dimetilformamida seca. Se continúa agitando durante 4 horas a 0°C. Se forma un componente más polar (cromatografía en capa fina) que se trata como se ha descrito en la Descripción 5 y se cromatografía para dar 0,16 g del producto deseado.

20

25

1

DESCRIPCION 8

9-{N-Bencil-N-(dl-2-hidroxiopropil)aminodesoxiclavulanato  
de bencilo

5

Se tratan 2,5 g (5,8 milimoles) de tricloroacetilclavulanato de bencilo en 50 cc de dimetilformamida seca con 1,9 equivalentes de N-bencil-N-(dl-2-hidroxiopropil)amina en 20 cc de dimetilformamida, gota a gota. La mezcla de reacción se agita a  $-10^{\circ}$  durante 4,5 horas, se vierte en acetato de etilo frío ( $0^{\circ}$ ) y la capa orgánica se lava cinco veces con 75 cc de agua. Después de secar, la solución de acetato de etilo se pasa por una columna de gel de sílice de 0,5 cm x 2,5 cm de diámetro, eluyendo con 75 cc de acetato de etilo hasta que el eluato ya no es coloreado. La solución de acetato de etilo se extrae tres veces con 15 50 cc de ácido acético diluido, los extractos acuosos se combinan y se tratan con bicarbonato sódico en presencia de 80 cc de acetato de etilo limpio, con intensa agitación, hasta que el pH de la fase acuosa es 8. La fase de acetato de etilo se seca y evapora a vacío para dar 700 mg del producto en forma de aceite amarillo. Rf ( $\text{SiO}_2$ /acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,28, detección mediante rociada con permanganato potásico acuoso.

10

15

20

25

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3410 (ancha), 1795, 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$

$\delta$   $\{(\text{CD}_3)_2\text{CO}\}$ : 0,98 (3H, d, J 6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 2,28,

2,30 (2H, 2 x d, J 6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{-CH(OH)}$ ), 2,91, 2,94 (1H, 2 x d,

1 J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,15 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,2-3,9 (5H, m, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>3</sub>, 6 $\alpha$ -CH, CHOH), 4,72 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 5,06 (1H, s, 3-CH).

DESCRIPCION 9

5 9-N-Bencil-N-(4-metoxibencil)aminodesoxiclavulanato de bencilo

10 Se tratan gota a gota 4,8 g (12 milimoles) de dicloroacetilclavulanato de bencilo en 50 ml de dimetilformamida a 0° con 5,2 g (1,9 equivalentes) de N-bencil-N-4-metoxibencilamina. La mezcla de reacción se agita a 0° durante una hora y después a 20° durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en acetato de etilo frío (0°) y la capa orgánica se lava tres veces con 75 ml de agua y cinco veces con 75 ml de salmuera saturada. La fase de acetato de etilo se seca y evapora a vacío para dar 6,6 g de un aceite coloreado.

15 Este aceite se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Las fracciones que contienen el compuesto del título se recogen y evaporan a vacío para dar 2,24 g de 9-[N-bencil-N-(4-metoxibencil)amino]desoxiclavulanato de bencilo en forma de aceite incoloro.

20 RF (SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,70.

$\nu$  (película): 1805, 1750, 1690, 1610, 1510, 1300, 1250, 1175, 740, 700 cm<sup>-1</sup>.

25  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,87 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,10 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,33 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,38, 3,43 (4H, 2 x s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),

1 4,71 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 5,00 (1H, s, 3 CH), 5,10 (2H,  
s, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,51 (1H, d, J 3 Hz, 5α-CH), 6,75 (2H, d,  
J 8 Hz, aromático, orto respecto al metoxilo), 7,09-7,20  
(12H, m, aromático, meta respecto al metoxilo y 2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

5

DESCRIPCION 10

9-{N-Bencil-N-(4-fluorbencil)}aminodesoxiclavulanato de  
bencilo

Se tratan gota a gota 8,5 g (21 milimoles) de diclo-  
roacetilclavulanato de bencilo en 75 cc de dimetilformamida  
10 con 8,1 g (1,9 equivalentes) de N-bencil-N-4-fluorbencil-  
amina. La mezcla de reacción se agita a 0° durante una hora  
y a 20° durante 5 horas. Se vierte la mezcla de reacción  
en 150 cc de acetato de etilo frío (0°) y después la capa  
15 orgánica se lava tres veces con 75 cc de agua y cuatro ve-  
ces con 75 cc de salmuera saturada. La fase de acetato de  
etilo se seca y evapora a vacío para dar 10 g de un aceite  
coloreado. Se cromatografían 3 g de este producto crudo so-  
bre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexa-  
no 1:1. Se recogen las fracciones que contienen el compuesto  
20 del título y se evaporan a vacío para dar 1 g de 9-{N-bencil-  
N-(4-fluorbencil)}aminodesoxiclavulanato de bencilo en for-  
ma de aceite incoloro. Rf (SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo:ciclohexa-  
no 1:1) = 0,70, detección mediante rociada con permanganato  
potásico.

25

v(película): 1805, 1750, 1690, 1508, 1305, 1220, 820,

1 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,90 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,09 (2H, d, J 7 Hz, 9  $\text{CH}_2$ ), 3,38 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,39, 3,42 (4H, 2 x s,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,70 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 5,02 (1H, s, 3-CH), 5,12 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,54 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 6,80-7,25 (14H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ).

DESCRIPCION 11

9-N-Bencil-N-(4-metilbencil) aminodesoxiclavulanato de bencilo

10

/ Se tratan gota a gota 8,5 g (21 milimoles) de dicloroacetilclavulanato de bencilo en 75 cc de dimetilformamida a 0° con 8,40 g (1,9 equivalentes) de N-bencil-N-(4-metilbencil)amina y después se agita durante una hora a 0° y 3 horas a 20°. La mezcla de reacción se vierte en 150 cc de acetato de etilo frío (0°) y la fase orgánica se lava tres veces con 75 cc de agua y cuatro veces con 75 cc de salmuera saturada. La fase de acetato de etilo se seca y evapora a vacío para dar 11 g de un aceite coloreado. Se cromatografía 1 g de este producto crudo en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Se recogen las fracciones que contienen el compuesto del título y se evaporan a vacío para dar 250 mg (25 %) de un aceite incoloro. Rf ( $\text{SiO}_2$ /acetato de etilo: ciclohexano 1:1) = 0,70; detección mediante rociada de permanganato potásico acuoso.

15

20

25

1 Se recogen otras fracciones que contienen el compues-  
to del título con una pureza del 80 % aproximadamente, ren-  
dimiento: 0,6 g.

v (película) del producto más puro: 1805, 1750, 1690,  
5 1510, 1495, 1450, 1300, 1230, 1175, 1120, 1080, 1040, 1020,  
965, 890, 800, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,28 (3H, s,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 2,88 (1H, d, J 17  
Hz,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,10 (2H, d, J 7 Hz,  $9\text{CH}_2$ ), 3,35 (1H, dd,  
J 17 Hz y 3 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,42 (4H, s,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ),  
10 4,71 (1H, t, J 7 Hz,  $8\text{CH}$ ), 5,00 (1H, s,  $3\text{CH}$ ), 5,10 (2H,  
s,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,52 (1H, d, J 3 Hz,  $5\alpha\text{-CH}$ ), 6,95-7,27 (14H,  
m,  $2 \times \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ).

DESCRIPCION 12

15 9-[N-Bencil-N-(4-benzoxi-3-metoxibencil)bencil]aminodesoxi-  
clavulanato de bencilo

Se tratan gota a gota 1,9 g (4,7 milimoles) de diclo-  
roacetilclavulanato de bencilo en 50 cc de dimetilformamida  
seca a  $0^\circ\text{C}$  con 3 g (1,9 equivalentes) de N-bencil-N-(4-ben-  
zoxi-3-metoxibencil)amina. La mezcla de reacción se agita  
20 a  $0^\circ\text{C}$  durante una hora y después a  $20^\circ\text{C}$  durante 5 horas.  
Después la mezcla de reacción se vierte en acetato de eti-  
lo frío ( $0^\circ$ ) y la capa orgánica se lava tres veces con  
 $75\text{ cm}^3$  de agua y cinco veces con  $75\text{ cm}^3$  de salmuera satu-  
rada. Se seca la fase de acetato de etilo y se evapora a  
25 vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se cromato-

1 grafía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-  
ciclohexano 1:1. Se recogen fracciones que contienen el  
compuesto del título y se evaporan a vacío para dar 0,1 g  
5 de 9-[N-bencil-N-(4-benzoxi-3-metoxibencil)]aminodesoxicla-  
vulanato de bencilo en forma de aceite incoloro. Rf (SiO<sub>2</sub>/  
acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,70.

v(película): 1800, 1750, 1675, 1590, 1510, 1450,  
1380, 1300, 1260, 1225, 1160, 1140, 1080, 1015, 805,  
740, 700 cm<sup>-1</sup>.

10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,90 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,03 (2H,  
d, J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,37 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,37,  
3,42 (6H, 2 x s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,80  
(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,72 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 5,01 (1H, s,  
3/CH), 5,54 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 6,70-7,34 (18H, m,  
15 3 x CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y dos protones orto respecto al CH<sub>2</sub> del CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)  
(OCH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

DESCRIPCION 13

9-[N-(4-Benciloxibencil)-N-bencil]aminodesoxiclavulanato de  
bencilo

20 Se tratan 7,2 g (18 milimoles) de dicloroacetilclavula-  
nato de bencilo en 75 cc de dimetilformamida seca a 0° con  
1,9 equivalentes de N-(4-benzoxibencil)-N-bencilamina y se  
agita a 0° durante 3 horas, después se vierte en 150 cc  
de acetato de etilo, se lava cinco veces con 50 cc de agua  
25 y tres veces con 50 cc de salmuera, se seca sobre sulfato

1 magnésico anhidro y se evapora a vacío para dar un aceite  
coloreado. Este aceite se cromatografía en sílice eluyendo  
con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Se recogen las fraccio-  
5 nes que contienen el compuesto del título (detección median-  
te rociada con permanganato potásico acuoso),  $R_f(\text{SiO}_2/\text{ace-}$   
tato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,81. Las fracciones combi-  
nadas se evaporan para dar un aceite con un rendimiento de  
2,7 g de un material aproximadamente al 70 % de pureza, re-  
cogiéndose unas fracciones puras para espectroscopía.

10  $\nu$  (película): 1800, 1745, 1690, 1600, 1595, 1510,  
1450, 1380, 1300, 1230, 1170, 1129, 1080, 1045, 1020, 830,  
740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

15  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ ): 2,87 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH); 3,09 (2H, d,  
J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,33 (2H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,37,  
3,42 (4H, 2 x s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,70 (1H, t,  
J 7 Hz, 8 CH), 4,97 (3H, s ancho, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y 3 CH), 5,10  
(2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,51 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 6,80 (2H,  
d, J 9 Hz, protones aromáticos en posición orto respecto al  
20 benciloxi), 7,0-7,30 (17H, m, N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
protones aromáticos en posición meta respecto al benciloxi).

#### DESCRIPCION 14

#### 9-[(N-3,4-Dimetoxibencil)-N-bencilamino]desoxiclavulanato de bencilo

25 Se tratan 6,56 g (16 milimoles) de dicloroacetilclavu-  
lanato de bencilo en 50 cc de dimetilformamida seca a 0° con

1 8 g (1,9 equivalentes) de N-(3,4-dimetoxibencil)-N-bencil-  
amina en 30 cc de dimetilformamida y se agita durante 2 ho-  
ras a 0° y después durante 2 horas a 10°. Después se vier-  
te en 150 cc de acetato de etilo frío y se lava cinco ve-  
5 ces con 50 cc de agua y cinco veces con 50 cc de salmue-  
ra saturada, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y  
se evapora a vacío para dar 10,1 g de un aceite. Se cromato-  
graffian 1,2 g de este producto crudo sobre gel de sílice  
eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Se recogen  
10 las fracciones que contienen el compuesto del título. Rf =  
0,74 (SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo;ciclohexano 1:1), detección por  
rociada con permanganato potásico acuoso. Las fracciones  
combinadas se evaporan a vacío para dar 0,35 g de un aceite.  
v (película): 1804, 1750, 1690, 1510, 1480, 1305,  
15 1260, 1235, 1175, 1155, 1145, 1120, 1030, 1015, 807, 740,  
700 cm<sup>-1</sup>.

δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,91 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,12 (2H,  
d, J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,38 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6α-CH),  
3,39,3,43 (4H, 2 x s, 2 x NCH<sub>2</sub>), 3,83 (6H, s, 2 x OCH<sub>3</sub>),  
20 4,73 (1H, dt, J 7 Hz y <1 Hz, 8 CH), 5,01 (1H, d, J <1 Hz,  
3 CH), 5,12 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,55 (1H, d, J 3 Hz, 5α-CH),  
6,73-6,83 (3H, m, protones aromáticos en posición orto res-  
pecto al CH<sub>2</sub>), 7,23 (10H, m, 2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

DESCRIPCION 15

9-[N-(4-Acetilaminobencil)-N-bencil]aminodesoxiclavulanato  
de bencilo

Se tratan gota a gota 4,4 g (11 milimoles) de dicloro-  
acetilclavulanato de bencilo en 50 cc de dimetilformamida  
seca a 0° con 5,3 g (1,9 equivalentes) de N-(4-acetamido-  
bencil)bencilamina en 20 cc de dimetilformamida, con agi-  
tación. Se continúa agitando durante 4 horas a 0° y después  
la mezcla se vierte en 200 cc de acetato de etilo, se lava  
cinco veces con 50 cc de agua y tres veces con 50 cc de  
salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se eva-  
pora hasta dar una espuma. Este producto crudo se cromatogra-  
fía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano  
1:1, graduando hasta acetato de etilo limpio. Se recogen  
las fracciones que contienen el compuesto del título (detección  
mediante rociada con permanganato potásico acuoso).  
 $R_f(\text{SiO}_2/\text{acetato de etilo-ciclohexano 1:1}) = 0,30$ . Las frac-  
ciones combinadas se evaporan a vacío para dar una espuma  
crujiente, 2,51 g.

$\nu$  (Suspensión de Nujol): 3300, 1800, 1745, 1690,  
1665, 1600, 1530, 1510, 1450, 1410, 1370, 1310, 1260,  
1170, 1120, 1040, 1015, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,10 (1H, s,  $\text{CH}_3\text{CONH}$ ), 2,91 (1H, d, J 17  
Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,10 (2H, d, J 7 Hz, 9  $\text{CH}_2$ ), 3,37 (1H, dd,  
J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,40, 3,43 (4H, 2 x s, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 4,69

1 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 4,98 (1H, s, 3 CH), 5,11 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,33 (1H, d, J 3 Hz, 5α-CH), 7,12-7,41 (15H, m, 2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - p-NHCOCH<sub>3</sub>, CONH).

DESCRIPCION 16

5 9-[N-(2-Fluorbencil)-N-bencil]aminodesoxiclavulanato de bencilo

10 Se tratan gota a gota 8 g (0,02 moles) de dicloroacetilclavulanato de bencilo en 110 cc de dimetilformamida seca con 1,9 equivalentes de N-(2-fluorbencil)bencilamina en 30 cc de dimetilformamida y se agita durante 4 horas a 0° y después durante 2 horas a 20°. La mezcla se vierte en 200 cc de acetato de etilo, se lava cuatro veces con 50 cc de agua y cinco veces con 50 cc de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 10 g de un aceite. Se cromatografían 2 g de este producto crudo sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:2. Se recogen las fracciones que contienen el compuesto del título, Rf(SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo;ciclohexano 1:1) = 0,78 (detección por rociada con permanganato potásico acuoso). Las fracciones combinadas se evaporan a vacío para dar 0,4 g de un aceite.

15

20

v (película): 1800, 1745, 1690, 1490, 1450, 1305, 1230, 1180, 1120, 1045, 1020, 760, 700 cm<sup>-1</sup>.

25

δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,94 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,13 (2H, d, J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,41 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6α-CH), 3,50,

1 3,55 (4H, 2 x s, 2 x NCH<sub>2</sub>), 4,75 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH),  
5,02 (1H, s, 3 CH), 5,14 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,57 (1H,  
d, J 3 Hz 5 $\alpha$ -CH), 6,94-7,47 (4H, m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,24, 7,26  
(10H, 2 x s, 2 x CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

5 DESCRIPCION 17

9-[N-(2-metoxibencil)-N-bencil]aminodesoxiclavulanato de  
bencilo

10 Se tratan 21 milimoles de dicloroacetilclavulanato  
de bencilo en 70 cc de dimetilformamida seca a 0° con 1,9  
equivalentes de N-2-metoxibencil-N-bencilamina en 30 cc de  
dimetilformamida y se agita durante 3,5 horas a 0° y des-  
pués durante hora y media a 20°. La mezcla se vierte en  
200 cc de acetato de etilo, se lava cinco veces con 50 cc  
de agua y cinco veces con 50 cc de salmuera saturada, se  
15 seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío  
para dar 13 g de un aceite. Se cromatografían 5 g de este  
producto crudo sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-  
ciclohexano 1:1. Se recogen las fracciones que contienen el  
compuesto del título, Rf(SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo:ciclohexano  
20 1:1 = 0,74. Las fracciones combinadas se evaporan a vacío  
para dar 1,2 g de un aceite.

$\nu$  (película): 1805, 1745, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

25  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,93 (1H, s, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,17 (2H, d,  
J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,40 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,54,  
3,57 (4H, 2 x s, 2 x NCH<sub>2</sub>), 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,86 (1H, t,

1 J 7 Hz, 8 CH), 5,02 (1H, s, 3 CH), 5,14 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  
5,57 (1H, d, J 3 Hz, 5α-CH), 6,75-7,45 (14H, m, 2 x CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>).

DESCRIPCION 18

5

Tricloroacetilclavulanato de bencilo

10

Se enfrían a -30°C 5,78 g (20 milimoles) de clavulana-  
nato de bencilo en 100 ml de cloruro de metileno seco y  
se tratan con 1,61 ml de piridina. Después se añaden go-  
ta a gota a lo largo de 2 minutos 2,23 ml (20 milimoles)  
de cloruro de tricloroacetilo en 10 ml de cloruro de meti-  
leno seco. Transcurridos 10 minutos más a -30°C, la mezcla  
de reacción se vierte en 100 ml de ácido clorhídrico diluí-  
do 2M. La fase orgánica se lava con agua, solución de bi-  
carbonato sódico y salmuera, se seca y se evapora para dar  
15 7,81 g del producto en forma de aceite (90 %).

$\nu_{\max}$  (película): 1800, 1750 y 1680 cm<sup>-1</sup>.

DESCRIPCION 19

20

Dicloroacetilclavulanato de bencilo

25

Se tratan 20,2 g (70 milimoles) de clavulanato de ben-  
cilo en 100 cc de diclorometano con 1 equivalente de piridina  
seca y se enfría a -20°C. Se añaden gota a gota 10,3 g  
(1 equivalente) de cloruro de dicloroacetilo en 20 cc de  
diclorometano y la mezcla de reacción se agita durante 20  
minutos. La mezcla se lava cinco veces con 100 cc de agua  
y cinco veces con 100 cc de salmuera saturada, se seca sobre

1 sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío para dar  
27,5 g (98 %) de un aceite.

$\nu$  (película): 1800, 1745, 1690, 1295, 1170, 1120,  
1085, 1042, 1020, 1000, 955, 890, 815, 742, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

5  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,05 (1H, d, J 17 Hz 6 $\beta$ -CH), 3,50 (1H, dd,  
J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 4,82 (3H, s, 8 CH y 9 CH<sub>2</sub>), 5,10 (1H,  
s, 3CH), 5,17 (2H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,70 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH),  
5,90 (1H, s, CHCl<sub>2</sub>), 7,32 (5H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

DESCRIPCION 20

10

Monocloroacetilclavulanato de bencilo

15

Se disuelven 2,51 g (8,7 milimoles) de clavulanato de  
bencilo en 30 ml de cloruro de metileno y se tratan con  
0,775 ml (9,60 milimoles) de piridina a la temperatura  
ambiente. La mezcla de reacción se enfría a -30°C y se añaden  
gota a gota, a lo largo de 10 minutos, 0,69 ml (8,7 mi-  
limoles) de cloruro de cloroacetilo en 10 ml de cloruro de  
metileno. Después de agitar a -30°C durante 10 minutos más,  
la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico diluido  
y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se la-  
va sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de  
bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato magné-  
sico. Por evaporación a vacío se obtiene un aceite amarillo  
pálido homogéneo por cromatografía en capa fina (3,10 g).

20

25

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1803, 1755 (ancha) y 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

1

DESCRIPCION 21

Dicloroacetilclavulanato de metilo

5

Se tratan 1,03 g (4,8 milimoles) de clavulanato de metilo en 30 cc de diclorometano con 1 equivalente de piridina y se enfría a  $-20^{\circ}$ . Después se trata con 1 equivalente de cloruro de dicloroacetilo y se agita durante 10 minutos. La solución se lava dos veces con 50 cc de agua y cinco veces con 50 cc de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío para dar 1,31 g de un aceite.

10

$\nu$  (película): 1805, 1750, 1690, 1300, 1240, 1165, 1045, 1010, 960, 890, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

15

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,08 (1H, d, J 17 Hz,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,51 (1H, dd, J 17 y 3 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,77 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4,85 (3H, s, 8  $\text{CH}$  y 9  $\text{CH}_2$ ), 5,08 (1H, s, 3 $\text{CH}$ ), 5,72 (1H, d, J 3 Hz,  $5\alpha\text{-CH}$ ), 5,91 (1H, s,  $\text{CHCl}_2$ ).

DESCRIPCION 22

9-{N-(4-Acetamidobencil)-N-bencil} aminodesoxiclavulanato de metilo

20

25

Se tratan 1,25 g (3,86 milimoles) de dicloroacetilclavulanato de metilo en 30 cc de dimetilformamida a  $0^{\circ}$  con 1,9 equivalentes de N-(4-acetamidobencil)bencilamina y se agita durante 4 horas; se vierte en 200 cc de acetato de etilo, se lava cinco veces con 50 cc de agua y cinco veces con 50 cc de salmuera saturada, se seca sobre sulfato

1 magnésico anhidro y se evapora a vacío a un aceite. Este  
aceite se cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato  
de etilo-ciclohexano 1:1, graduando hasta acetato de etilo  
limpio; se recogen las fracciones que contienen el compues-  
5 to del título,  $R_f(\text{SiO}_2/\text{acetato de etilo}) = 0,60$ . Las frac-  
ciones combinadas se evaporan a vacío para dar 0,61 g de  
un aceite.

$\nu$  (película): 3300 (ancha), 1800, 1750, 1690, 1670,  
750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $\nu$  (KBr): (3650-3150), 1800, 1750, 1690, 1665, 1600,  
1530, 1515, 1412, 1370, 1312, 1265, 1240, 1200, 1180,  
1120, 1010, 745, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

15  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,13 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2,95 (1H, d, J 17 Hz,  
 $6\beta\text{-CH}$ ), 3,14 (2H, d, J 7 Hz,  $9\text{CH}_2$ ), 3,41 (1H, dd, J 17 y  
3 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,48, 3,52 (4H, 2 x s, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 3,73 (3H,  
s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4,74 (1H, t, J 7 Hz, 8  $\text{CH}$ ), 4,97 (1H, s,  
3  $\text{CH}$ ), 5,57 (1H, d, J 3 Hz,  $5\alpha\text{-CH}$ ), 7,17-7,45 (9H, m,  
 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  y  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCOCH}_3$ ).

DESCRIPCION 23

20 9-N-Bencil-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)aminodesoxiclavulana-  
to de bencilo

25 Se tratan gota a gota 4,07 g (10,2 milimoles) de  
dicloroacetilclavulanato de bencilo en 75 cc de dimetilfor-  
mamida a 0° con 4,7 g (1,9 equivalentes) de N-bencil-N-(4-  
hidroxi-3-metoxibencil)amino en 20 cc de dimetilformamida

1 y se agita a 0° durante media hora y después a 20° durante  
hora y media. La mezcla de reacción se vierte en 200 cc de  
acetato de etilo y la fase orgánica se lava tres veces con  
5 75 cc de agua y cuatro veces con 75 cc de salmuera satura-  
da. La fase de acetato de etilo se seca y evapora a vacío  
para dar una espuma coloreada. Esta espuma se cromatografía  
sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohe-  
xano 1:1. Se recogen las fracciones que contienen el compues-  
to del título y se evaporan a vacío para dar 2,32 g (44 %) de un  
10 aceite incoloro;  $R_f(\text{SiO}_2/\text{acetato de etilo:ciclohexa-}$   
 $\text{no 1:1}) = 0,66$ , detección por rociada con permanganato po-  
tásico acuoso.

15  $\nu$  (película): 3500 ancha, 1800, 1750, 1695, 1610,  
1602, 1512, 1450, 1430, 1380, 1302, 1270, 1230, 1180,  
1155, 1120, 1080, 1032, 1015, 820, 800, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

20  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,85 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,10 (2H, d,  
J 7 Hz, 9 CH<sub>2</sub>), 3,31 (1H, dd, J 17 y 31 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,35,  
3,41 (4H, 2 x s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH, OCH<sub>3</sub>)), 3,74 (3H,  
s, OCH<sub>3</sub>), 4,80 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 5,00 (1H, s, 3-CH),  
5,09 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,25 (1H, s ancho, intercambia con  
D<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (OH, OCH<sub>3</sub>), 5,51 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 6,71-6,78  
(3H, m, protones en el grupo fenilo trisustituído), 7,20  
(10H, s ancho, 2 x CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

25

EJEMPLO 1

Acido 9-N-(2-hidroxietyl) aminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan 0,38 g de 9-[N-bencil-N-(2-hidroxietyl)] amino-desoxiclavulanato de p-metoxibencilo en 100 cc de etanol y tetrahidrofurano 1:1 con 0,15 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, durante 23 horas. La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado transparente se evapora a vacío para dar un aceite coloreado. Este aceite se disuelve en 100 cc de acetato de etilo y se extrae con 50 cc de agua. El extracto acuoso se evapora a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se cromatografía en una columna de celulosa, eluyendo con butanol-propan-2-ol/agua 7:7:5. Se recogen fracciones que contienen solamente (1)  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol:propan-2-ol:agua } 7:7:5) = 0,20$ , detección por rociada con permanganato potásico acuoso. Las fracciones combinadas que contienen solamente el ácido 9-N-(2-hidroxietyl) aminodesoxiclavulánico se evaporan a vacío para dar 50 mg de un sólido blanco.

$\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,1 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,05-3,17 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,57 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,70-3,84 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , 9-CH $_2$ ), 4,80 (1H, t, J 8 Hz, 8 CH), 4,99 (1H, s, 3-CH), 5,76 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH). (Se utilizó  $\text{CH}_3\text{CN}$  como patrón interno,  $\delta \text{CH}_3\text{CN} = 2,00$ ).

$\nu$  (KBr): 3000-3600, 1785, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 2

Acido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan 0,43 g de 9-(N,N-dibencilamino)desoxi-  
clavulanato de bencilo en 75 cc de etanol y tetrahidrofura-  
no 1:1 con 1 cc de agua empleando como catalizador 0,43 g  
de paladio al 5 % en carbón. La hidrogenación se realiza  
a 55 psi (3,8 kg/cm<sup>2</sup>) durante 5 horas. La mezcla se fil-  
tra por Celite y el filtrado transparente se evapora a va-  
cío para dar un aceite coloreado. Este aceite se disuelve  
en 80 cc de acetato de etilo y se lava tres veces con 30 cc  
de agua cada vez. Los extractos acuosos combinados se eva-  
poran a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Este acei-  
te se cromatografía en una columna de celulosa, eluyendo  
con butanol/propano-2-ol/agua 4:4:1. Se recogen las frac-  
ciones que contienen el ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulá-  
nico, detectando mediante una rociada de permanganato potá-  
sico acuoso.  $R_f(\text{SiO}_2;\text{butanol/propan-2-ol/agua } 7:7:6) = 0,45$ .  
Las fracciones combinadas se evaporan a vacío para dar  
un sólido. Este sólido se lava con etanol y después se se-  
ca para dar 36 mg de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulá-  
nico.

$\nu$  (KBr): (3580-3150), (3100-2900), (2900-2300), 1800,  
1694,1610,1460,1400,1305, 1190, 1020, 895, 755, 700 cm<sup>-1</sup>.

$\delta$  (D<sub>2</sub>O + 5 % DMSO D-6): 3,13 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH),  
3,62 (1H, d ancho, J 17 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,77 (2H, d, J 8 Hz,

1 9-CH<sub>2</sub>), 4,22 (2H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,84 (1H, t, J 8 Hz, 8-CH),  
5,01 (1H, s, 3-CH), 5,77 (1H, s ancho, 5α-CH), 7,48 (5H, s,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

5 El compuesto de esta invención se produjo en forma  
de agujas finas (es decir, en forma cristalina). El ácido  
9-N-bencilaminodesoxiclavulánico cristalino es normalmente  
incoloro. El análisis químico del producto indicó que los  
cristales contenían agua.

### EJEMPLO 3

#### Acido 9-N-etilaminodesoxiclavulánico

10 Se hidrogenan 3,44 g de 9-(N-bencil-N-etil)aminodeso-  
xiclavulánato de bencilo (obtenido por reacción de 5 g  
de tricloroacetilclavulanato de bencilo con 2 equivalentes  
de N-benciletilamina) en 100 cc de etanol y tetrahidrofura-  
15 no 1:1 con 1 cc de agua empleando como catalizador 1 g de  
paladio al 10 % en carbón. La hidrogenación se realiza  
durante 16 horas a la presión atmosférica. La mezcla se  
filtra por Celite y el filtrado transparente se evapora  
a vacío para dar un aceite. Este aceite se disuelve en  
20 100 cc de acetato de etilo y se extrae tres veces con 40 cc  
de agua. Los extractos acuosos combinados se evaporan a va-  
cío para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se cro-  
matografía en una columna de celulosa, eluyendo con buta-  
nol/propan-2-ol/agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que  
25 contienen el ácido 9-etilaminodesoxiclavulánico; Rf(SiO<sub>2</sub>;

1 butanol/propan-2-ol/agua 7:7:6) = 0,17, detección por rociada con permanganato potásico acuoso. Las fracciones combinadas se evaporan a vacío para dar ácido 9-N-etilamino-desoxiclavulánico como sólido cristalino incoloro (rendimiento global 13 % sobre el tricloroacetilclavulanato de bencilo).

5

$\nu$  (KBr): (3700-3250), (3200-2900), (2900-2600), (2600-2400), 1790, 1695, 1625, 1460, 1400, 1305, 1190, 1120, 1045, 1020, 900, 800, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

10

$\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,22 (3H, t, J 7 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,89-3,20 (3H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,57 (1H, d ancho, J 17 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,68 (2H, d, J 8 Hz,  $9\text{-CH}_2$ ), 4,78 (1H, t, J 8 Hz,  $8\text{-CH}$ ), 5,00 (1H, s,  $3\text{-CH}$ ), 5,73 (1H, s ancho,  $5\alpha\text{-CH}$ ).

#### EJEMPLO 4

15

#### Acido 9-N-(dl-2-hidroxiopropil)aminodesoxiclavulánico

20

Se hidrogenan 3,5 milimoles de 9-{N-bencil-N-(dl-2-hidroxiopropil)}aminodesoxiclavulanato de bencilo en 75 cc de etanol y tetrahidrofurano 1:1 con 1 cc de agua, empleando 0,9 g de paladio al 10 % en carbón como catalizador. La hidrogenación se realiza a la presión atmosférica durante 21 horas. La cromatografía en capa fina presenta una mancha principal a  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol:propan-2-ol:agua 7:7:6}) = 0,24$ . La detección se realiza con una rociada de permanganato potásico. La mezcla se filtra por Celite y el filtrado transparente se evapora a vacío para dar un aceite. Este

25

1 aceite se disuelve en 100 cc de acetato de etilo y se extrae tres veces con 50 cc de agua. Los extractos acuosos combinados se evaporan a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se cromatografía en una columna de celulosa, eluyendo con butanol/propan-2-ol/agua 4:4:1. Se  
5 recogen las fracciones que contienen el ácido 9-{N-(dl-2-hidroxipropil)} aminodesoxiclavulánico, Rf(SiO<sub>2</sub>/butanol:propan-2-ol:agua 7:7:6) = 0,24. Las fracciones combinadas se evaporan a vacío para dar ácido 9-N-(dl-2-hidroxipropil)aminodesoxiclavulánico en forma de aceite incoloro con un  
10 rendimiento del 12 %.

δ (D<sub>2</sub>O): 1,21 (3H, d, J 6 Hz, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), 2,7-3,2 (3H, m, 6β-CH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), 3,57 (1H, d ancho, J 17 Hz, 6α-CH), 3,76 (2H, d, J 8 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,83-4,21 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), 4,80 (1H, t, J 8 Hz, 8-CH), 5,01 (1H, s, 3-CH), 5,75 (1H, s ancho, 5α-CH).

#### EJEMPLO 5

##### Acido 9-(4-fluorbencil)aminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan a 55 psi (3,8 kg/cm<sup>2</sup>) durante 21 horas, en presencia de 4 g de paladio al 10 % en carbón, 7 g de 9-N-bencil-N-(4-fluorbencil)aminodesoxiclavulanato de bencilo al 50 % aproximadamente de pureza y 100 cc de tetrahidrofurano-etanol (50 %) más 4 cc de agua. La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado transparente se evapora  
20 para dar un aceite coloreado. Este aceite se disuelve en  
25

1 80 cc de acetato de etilo y se extrae tres veces con 30 cc  
de agua. Los extractos acuosos combinados se evaporan a va-  
cío para dar un aceite coloreado. Este aceite se cromato-  
grafía en una columna de celulosa, eluyendo con butanol/-  
5 propan-2-ol/agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que con-  
tienen el compuesto del título (detección mediante rociada  
de permanganato potásico acuoso;  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol:propan-2-ol:agua } 7:7:6) = 0,63$  . Las fracciones combinadas se evapo-  
ran a vacío para dar un material incoloro que cristaliza  
10 por adición de etanol y enfriamiento. Los cristales se la-  
van con etanol frío (0°C) y se secan para dar 367 mg de  
ácido 9-(4-fluorbencil)aminodesoxiclavulánico.

15  $\nu(\text{KBr})$ : (3700-3120), (3120-2900), (2900-2650), (2650-  
2500), (2500-2300), 1805, 1695, 1580, 1515, 1470, 1410,  
1340, 1303, 1283, 1230, 1185, 1165, 1045, 1008, 992, 895,  
858, 835, 773  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 6

##### Acido 9-N-(4-metilbencil)aminodesoxiclavulánico

20 Se hidrogenan a 55 psi (3,8  $\text{kg/cm}^2$ ), durante 21 horas  
en presencia de 5 g de paladio al 10 % en carbón, 10,6 g  
de 9-N-bencil-N-(4-metilbencil)aminodesoxiclavulanato de  
bencilo al 50 % de pureza aproximadamente en 100 cc de  
tetrahidrofurano-etanol (50 %) más 4 cc de agua. La mezcla  
se filtra a través de Celite y el filtrado transparente se  
25 evapora a vacío para dar un aceite coloreado. Este aceite

1 se cromatografía en celulosa, eluyendo con butanol/propan-  
2-ol/agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que contienen  
el compuesto del título, detección por rociada con perman-  
5 ganato potásico acuoso;  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol:propan-2-ol:agua}$   
 $7:7:6) = 0,60$ . Las fracciones combinadas se evaporan a  
vacío para dar un aceite al que se agrega etanol. Al en-  
fríar se forma un sólido cristalino incoloro. Este se se-  
para por filtración, se lava con etanol frío y se seca pa-  
ra dar 85 mg de ácido 9-N-(4-metilbencil)aminodesoxiclavú-  
10 lánico zwitteriónico en forma de agujas finas.

$\nu$  (KBr): (3670-3150), (3150-2870), (2870-2500),  
(2500-2250), 1790, 1690, 1590, 1460, 1395, 1300, 1195,  
1110, 1035, 1015, 1000, 990, 940, 892, 805, 748, 555,  
485, 435  $\text{cm}^{-1}$ .

15

#### EJEMPLO 7

#### Acido 9-N-(4-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan a 55 psi (3,8  $\text{kg/cm}^2$ ) durante 21 horas,  
en presencia de 1 g de paladio al 10 % en carbón, 1,4 g  
de 9-N-bencil-N-(4-metoxibencil)aminodesoxiclavulanato  
20 de bencilo en 100 cc de tetrahidrofurano-etanol (50 %)  
más 2 cc de agua. La mezcla de reacción se filtra a tra-  
vés de Celite y el filtrado se evapora a vacío para dar  
una espuma coloreada. Esta espuma se cromatografía en ce-  
lulosa, eluyendo con butanol-isopropanol-agua 4:4:1. Se  
25 recogen las fracciones que contienen solamente el compues-

1 to del título. Rf(SiO<sub>2</sub>/butanol-isopropanol-agua 7:7:6) =  
0,60, detección por rociada con permanganato potásico  
acuoso. Estas fracciones se evaporan a vacío para dar un  
residuo incoloro. Por trituración del residuo bajo etanol  
5 frío se obtienen 33 mg de ácido 9-N-(4-metoxibencil)amino-  
desoxiclavulánico zwitteriónico en forma de agujas finas.

v (KBr): (3600), 3500-3150), (3150-2880), 2880-2780),  
(2780-2680), (2680-2520), (2520-2250), 1790, 1695, 1600,  
1517, 1470, 1400, 1305, 1255, 1200, 1184, 1125, 1030,  
10 995, 950, 900, 840, 820, 767, 760, 575, 545, 445 cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 8

Ácido 9-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan a 55 psi (3,8 kg/cm<sup>2</sup>) durante 15 horas,  
en presencia de 0,5 g de paladio al 10 % en carbón, 0,7 g  
15 de 9-N-(4-benzoxi-3-metoxibencil)bencilaminodesoxiclavula-  
nato de bencilo al 50 % aproximadamente de pureza en 50 cc  
de tetrahidrofurano-etanol (50 %) más 2 cc de agua. La  
mezcla de reacción se filtra por Celite y el filtrado se  
evapora a vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite  
20 se disuelve en 50 cc de acetato de etilo y se extrae dos  
veces con 25 cc de agua. Los extractos acuosos combinados  
se evaporan a vacío para dar una espuma coloreada. Esta  
espuma se cromatografía en una columna de celulosa, elu-  
yendo con butanol/propan-2-ol/agua 4:4:1. Se recogen las  
25 fracciones que contienen el compuesto del título y se eva-

1 poran a vacío para dar 30 mg de ácido 9-N-(4-hidroxi-3-  
metoxibencil)aminodesoxiclavulánico como sólido blanco.  
Rf(SiO<sub>2</sub>/butanol-propan-2-ol-agua 7:7:6) = 0,56. El espec-  
tro de RMP concuerda con el producto deseado.

5 EJEMPLO 9

Acido 9-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico

Se hidrogenan a 55 psi (3,8 kg/cm<sup>2</sup>) durante 6 horas,  
en presencia de 2 g de paladio al 10 % en carbón, 2,27 g  
de 9-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)bencilamino-desoxiclavulana  
10 to de bencilo en 80 cc de tetrahidrofurano-etanol (50 %)  
más 2 cc de agua. La mezcla se filtra por Celite y el fil-  
trado transparente se evapora a vacío para dar una espuma  
amarilla pálida. A esta espuma se añaden 5 cc de metanol  
y después a esta solución se agregan 70 cc de acetona seca  
15 y el precipitado blanco resultante se separa por filtración  
y se seca para dar 0,88 g de producto. Se cromatografían  
0,83 g de este material crudo en celulosa con butanol-pro-  
pan-2-ol-agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que contienen  
el compuesto del título y se evaporan a vacío para dar un  
20 sólido blanco. Se añaden 20 cc de propan-2-ol seguidos de  
10 cc de metanol y la solución se enfría a 0°C. El producto  
cristalino se separa por filtración, se lava con metanol  
frío (0°) y se seca para dar 102 mg de ácido 9-N-(4-hidro-  
xi-3-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico en forma de agujas  
25 finas. Rf(SiO<sub>2</sub>/butanol-propan-2-ol-agua 7:7:6) = 0,60.

1

EJEMPLO 10

Ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico

5

10

15

20

25

Se disuelven 13 g de 9-N,N-di-bencilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 60 cc de tetrahidrofurano más 50 cc de propan-2-ol acuoso ( $H_2O:IPA = 2:5$ ). A esta solución se añaden 6 g de paladio al 10 % en carbón que ha sido previamente lavado con agua (hasta filtrado neutro). La mezcla de reacción se hidrogena a 55 psi ( $3,8 \text{ kg/cm}^2$ ) durante 6,5 horas, se filtra a través de Celite (el pH del filtrado es 5,37) y se lava con 150 cc de tetrahidrofurano acuoso (50 %) seguido de 200 cc de etanol acuoso (50 %). El filtrado del lavado final se recoge independientemente y se evapora para dar un sólido blanco. Se añaden 20 cc de etanol, se enfría a  $0^\circ$ , se filtra, se lava con etanol enfriado con hielo y se seca a vacío para dar 0,32 g de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico en forma de sólido finamente cristalino. Se evapora el filtrado principal y se añaden 50 cc de etanol, produciéndose una rápida cristalización. El sólido se separa por filtración, se lava con etanol enfriado con hielo y se seca a vacío para dar 1,57 g de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico en forma de sólido cristalino blanco muy ligeramente sucio. El filtrado se evapora de nuevo pero esta vez se añaden 50 cc de etanol. Enfriando se obtienen cristales finos que se filtran y se lavan con metanol enfriado con hielo

1 y se secan a vacío para dar 0,25 g del ácido 9-N-bencil-  
aminodesoxiclavulánico en forma de sólido finamente cris-  
talino. El rendimiento total es de 2,14 g (suponiendo una  
5 pureza del 90 % del compuesto dibencilamino, esto repre-  
senta un rendimiento del 30 %). El residuo coloreado se  
evapora y se redisuelve en etanol. Esta solución se aplica  
a una columna de celulosa de 180 x 4,5 cm y se eluye par-  
cialmente con etanol (50 a 70 cc) y después con butanol-  
isopropanol-agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que con-  
10 tienen prácticamente solo ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulá-  
nico, se evaporan y se agrega metanol; los cristales finos  
resultantes del compuesto deseado se separan por filtra-  
ción y se lavan con metanol frío para dar otros 67 mg.

15  $\nu_{\max}$  (Nujol): 3620, 3540, 3400 ancha, 3200 ancha,  
2800-2500, 2500-2300, 1810, 1690, 1610, 1575, 1395, 1185,  
1145, 1115, 1080, 1060, 1040, 1030, 1015, 1005, 990, 945,  
895, 865, 850, 815, 790, 755, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Radiación  $\text{Cu}\alpha\text{K}$ , 36 kV, 26 mA, velocidad de explo-  
ración  $1/2^\circ$   $2\theta$ /minuto, explorados  $33^\circ \rightarrow 20^\circ$   $2\theta$ : Reflexiones  
a los siguientes ángulos  $2\theta$  aproximados: 11,5, 13,5, 15,2  
15,8, 16,4, 17,25, 18,2 (ancha), 19,5, 21,0, 21,8, 22,5,  
23,1, 24,1, 24,3, 25,2, 25,5, 26,0, 27,5, 28,4, 28,9, 29,6,  
32,6 (las reflexiones principales se han subrayado).

25

1

EJEMPLO 11

Acido 9-N-(4-hidroxi-bencil)aminodesoxiclavulánico

5

10

15

20

25

Se hidrogenan a 55 psi (3,8 kg/cm<sup>2</sup>) durante 6,5 horas, en presencia de 2 g de paladio al 10 % en carbón, 4 g de 9-N-(4-benzoxibencil)bencilamino-desoxiclavulanato de bencilo, al 50 % aproximadamente de pureza, en 60 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de propan-2-ol acuoso (50 %). La mezcla se filtra a través de Celite y el catalizador se lava con 200 cc de etanol acuoso. El filtrado se evapora a vacío para dar una espuma incolora. La espuma se disuelve en 100 cc de etanol, se añaden 100 cc de éter seco, el precipitado resultante se separa por filtración, se seca, se disuelve en un pequeño volumen de etanol y se cromatografía en celulosa, eluyendo con 60 cc de etanol y después con butanol-propan-2-ol-agua 4:4:1. Se recogen las fracciones que contienen el compuesto del título (detección con rociada de permanganato potásico acuoso),  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol}/\text{propan-2-ol}/\text{agua } 7:7:6) = 0,67$ . Las fracciones combinadas se evaporan a vacío para dar un aceite que por trituración con metanol frío da 4,7 mg de ácido 9-N-(4-hidroxi-bencil)aminodesoxiclavulánico en forma de cristales finos.

$\nu$  (suspensión de Nujol): 3575, 3350, 3175, 1780, 1695, 1620, 1580, 1520, 1310, 1200, 1125, 1105, 1075, 1050, 1020, 1005, 985, 895, 840, 750, 720 cm<sup>-1</sup>.

---

1

EJEMPLO 12

Acido 9-N-(3,4-dimetoxibencil)aminodesoxiclavulánico

5

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos anteriores, por hidrogenación de 9-N-(3,4-dimetoxibencil)aminodesoxiclavulanato de bencilo se obtiene el ácido 9-N-(3,4-dimetoxibencil)aminodesoxiclavulánico zwitteriónico.

EJEMPLO 13

Acido 9-N-(4-acetamidobencil)aminodesoxiclavulánico

10

15

20

Se hidrogenan a la presión atmosférica, en presencia de 0,3 g de paladio al 10 % en carbón, durante 40 minutos, 0,9 g de 9-N-(4-acetamidobencil)bencilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 50 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de agua. La mezcla se filtra a través de Celite y el catalizador se lava con 100 cc de tetrahidrofurano acuoso (1:1) y 150 cc de etanol acuoso (1:1). El filtrado transparente se evapora a vacío, se añaden 20 cc de etanol y, después de enfriar, los cristales incoloros se separan por filtración y se secan para dar 309 mg de ácido 9-N-(4-acetamidobencil)aminodesoxiclavulánico. El filtrado se evapora a vacío y después, mediante adición de metanol frío, se obtienen otros 37 mg del compuesto del título. Rf(SiO<sub>2</sub>/butanol/propan-2-ol-agua 7:7:6) = 0,45; detección por rociada con permanganato potásico acuoso.

25

v (suspensión de Nujol): (3600-3440), 3380, (3350-3200), 3180, 3120, 2720, (2670-2520), 2450, (1805-1785),

1 1690, 1670, 1600, 1530, 1310, 1200, 1110, 1070, 1050,  
1035, 1020, 1000, 990, 940, 895, 840, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

5  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$ ): 2,01 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CONH}$ ), 2,88 (1H, d, J 17 Hz,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,38-3,53 (3H, m,  $6\alpha\text{-CH}$ ,  $9\text{-CH}_2$ ), 3,95 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 4,61-4,75 (2H, m,  $3\text{-CH}$ ,  $8\text{-CH}$ ), 5,62 (1H, s ancho,  $5\alpha\text{-CH}$ ), 7,30-7,56 (4H, ABq, J 9 Hz,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-NHCOCH}_3$ ).

EJEMPLO 14

Acido 9-N-(2-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico

10 Se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio al 10 % en carbón, a la presión atmosférica durante hora y media, 8 g de 9-N-(2-metoxibencil)bencilaminodesoxiclavulanato de bencilo en forma de producto crudo en 100 cc de tetra-  
15 hidrofurano y 10 cc de agua. Se filtra la mezcla y el catalizador se lava con 100 cc de tetrahidrofurano acuoso; el filtrado se evapora a vacío y al residuo se añaden 150 cc de acetato de etilo y después se lava dos veces con 75 cc de agua. Los extractos acuosos combinados se evaporan a vacío para dar 3 g de una espuma. Esta espuma se cromato-  
20 graffa sobre celulosa, eluyendo con butanol-propan-2-ol-agua 8:8:1. Se recogen las fracciones que contienen el compuesto del título,  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol-propan-2-ol-agua } 7:7:6) = 0,60$  (detección por rociada con permanganato potásico acuoso).  
25 Las fracciones combinadas se evaporan a vacío. Por adición de etanol frío se forman cristales incoloros: los cristales

1 se separan por filtración, se lavan con etanol frío y se secan para dar 140 mg de ácido 9-N-(2-metoxibencil)-aminodesoxiclavulánico.

5  $\nu$  (suspensión de Nujol): (3320-3220), (2750-2100), 1800, 1685, 1610, 1300, 1260, 1185, 1120, 1085, 1070, 1055, 1030, 1020, 1005, 935, 900, 775, 755, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 15

Acido 9-N-(2-fluorbencil)aminodesoxiclavulánico

10 Se hidrogenan 0,35 g de 9-N-(2-fluorbencil)encilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 30 cc de tetrahydrofurano y 3 cc de agua, en presencia de 40 mg de paladio al 30 % en carbón, a la presión atmosférica, durante 4 horas. Se añaden otros 40 mg del mismo catalizador y se prosigue la hidrogenolisis durante 15 horas. Se filtra la  
15 mezcla, se lava el catalizador con 50 cc de etanol acuoso y se evapora a vacío. Por adición de etanol frío se obtienen 47 mg de ácido 9-N-(2-fluorbencil)aminodesoxiclavulánico en forma de sólido cristalino incoloro,  $R_f(\text{SiO}_2/\text{butanol-propan-2-ol-agua } 7:7:6) = 0,51$  (detección por rociada con permanganato potásico acuoso).  
20

$\nu$  (KBr): (3680-3140), (3140-2880), (2880-2500), (2500-2200), 1785, 1694, 1615, 1496, 1457, 1380, 1308, 1240, 1193, 1110, 1043, 1020, 900, 865  $\text{cm}^{-1}$ .

25  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,05 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,54 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,72 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 4,23

1 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,77 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,95 (1H, s, 3-CH), 5,70 (1H, d, J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 7,05-7,48 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ).

EJEMPLO 16

5 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de carboximetilo

Se disuelven 279 mg de 9-N-benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de benciloxicarbonilmetilo en 20 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua y se hidrogena a temperatura y presión normales sobre paladio al 10 % en carbón. Una vez completada la reacción (determinado por cromatografía en capa fina), se filtra el catalizador, se lava bien con tetrahidrofurano acuoso y el filtrado y las aguas de lavado combinados se evaporan a vacío para dar 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de carboximetilo. El residuo se tritura con acetona/éter para dar 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de carboximetilo en forma de sólido blanco que se separa por filtración y se seca en un desecador.

10

15

20

$\nu_{\text{max}}$  (Nujol): 1795, 1745, 1690, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 17

Hidrógeno-(L)-malato de 9-N-(4-acetamidobencil)aminodesoxiclavulanato de metilo

25

Se hidrogenan a la presión atmosférica durante 2,5 horas, en presencia de 0,1 g de catalizador de paladio al 30 % en carbón y 0,155 g (1 equivalente) de ácido málico,

1 0,5 g de 9-N-(4-acetamidobencil)bencilaminodesoxiclavula-  
nato de metilo en 15 cc de tetrahidrofurano y 5 cc de agua.  
Se filtra la mezcla y el catalizador se lava con 10 cc  
de tetrahidrofurano acuoso. El filtrado se evapora a vacío  
5 para dar un aceite. Este aceite se disuelve en 10 cc de  
etanol y se tritura con éter para dar un sólido. Este sólido  
se lava con éter y se seca a vacío, dando 343 mg de hi-  
drógeno-L-malato de 9-N-(4-acetamidobencil)aminodesoxicla-  
vulanato de metilo en forma sólida.

10  $\nu$  (Nujol): 1800, 1745, 1690, 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 18

9-N-Bencilaminodesoxiclavulanato de metoximetilo

15 Se tratan 162 mg de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavu-  
lánico en 10 ml de dimetilformamida a 20° con 42 ml (1 equi-  
valente) de éter clorodimetílico y se agita durante 4-5 mi-  
nutos (cuando la cromatografía en capa fina indica que ya  
no se produce ningún cambio). En este momento la solución  
contiene el hidrocioruro del ácido metoximetil-9-N-bencil-  
aminodesoxiclavulánico (Rf de la sal HCl: 0,8 sobre SiO<sub>2</sub>,  
20 empleando butanol-propanol-agua 7:7:6). La mezcla se vier-  
te en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y se agi-  
ta fuertemente mientras se añade bicarbonato sódico sólido  
hasta pH 9,5. La fase orgánica se lava seis veces con 50 ml  
de agua y tres veces con 50 ml de salmuera saturada, se se-  
25 ca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar

1 154 mg de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metoximetilo  
en forma de aceite (Rf, SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo = 0,17).

$\nu_{\max}$  (película): 3325 (ancha), 1800, 1750, 1700,  
745, 705 cm<sup>-1</sup>.

5

EJEMPLO 19

Hidrocioruro de 9-bencilaminodesoxiclavulanato de metoximetilo

10

Se tratan 0,4 g de ácido 9-bencilaminodesoxiclavulánico en 15 ml de dimetilformamida, a la temperatura ambiente, con 1 equivalente de éter clorodimetílico y se agita durante 5 minutos y después se evapora a vacío para dar un aceite. Este aceite se disuelve en 5 ml de etanol y se agrega gota a gota sobre 250 ml de éter dietílico, agitando fuertemente. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con éter dietílico seco y se seca a vacío para dar  
15 320 mg de hidrocioruro de 9-bencilaminodesoxiclavulanato de metoximetilo en forma de sólido blanco.

$\nu$  (Nujol): 2800-2460, 2460-2300, 1800, 1750, 1695,  
750, 700 cm<sup>-1</sup>.

20

$\delta$  (CD<sub>3</sub>OD): 3,10 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,43 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 4,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,27 (2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5,77 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,40 (5H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

25

EJEMPLO 20

9-N-Bencilaminodesoxiclavulanato de etilo

Una suspensión de 576 mg de ácido 9-N-bencilaminodeso-

1 xiclavulánico en 20 ml de cloruro de metileno se trata  
con una solución de 380 mg de tetrafluoroborato de trietiloxo-  
nio en 20 ml de cloruro de metileno y se agita a la tempe-  
ratura ambiente durante 3 horas hasta que ya no se observa  
5 ningún cambio por cromatografía en capa fina. El disolven-  
te se separa por evaporación para dar tetrafluoroborato de 9-  
N-bencilaminodesoxiclavulanato de etilo. Este residuo se  
disuelve en bicarbonato sódico acuoso (aproximadamente 1  
equivalente) y se extrae dos veces con 20 ml de cloruro de  
10 metileno. La fase orgánica se lava con 20 ml de salmuera,  
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para  
dar 250 mg de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de etilo  
en forma de aceite. Rf = 0,2 sobre SiO<sub>2</sub> empleando acetato  
de etilo.

15  $\nu_{\max}$  (película): 3300 (ancha), 1800, 1745, 1695 cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 21

Hidrocloruro de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de bencil-  
oximetilo

20 Se disuelven 288 mg de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato  
en 15 ml de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente  
y a esta solución se añaden 157 mg de cloruro de benciloxi-  
metilo en 1 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción  
se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas más (la  
cromatografía en capa fina indica que la reacción es com-  
25 pleta) y después se separa el disolvente a vacío. El residuo

1 se disuelve en acetona, se filtra a través de Celite y se  
agrega éter seco. Al enfriar y rascar las paredes, cristaliza el hidrocloreto de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de benciloximetilo que se recoge por filtración (220 mg).

5  $[\alpha]_D^{20} = + 15,6^\circ$  (1,0; metanol).

$\nu_{\max}$  (Nujol): 2725 (ancha), 1795, 1766, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

$\nu_{\max}$  (KBr) : 2940 (ancha), 2700-2840 (ancha), 1795, 1767, 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 3,08 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,57 (1H, dd, J 3,5 y 17 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,68 (2H, d ancho, 9-CH<sub>2</sub>), 4,11 (2H, s, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,69 (2H, s, oscurecido por un pico de agua, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,85 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 5,23 (1H, s, 3-CH), 5,38 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,71 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,23 (5H, s, -H aromático), 7,37 (5H, s, -H aromático).

#### EJEMPLO 22

#### Hidrocloreto de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de 4-nitro-benciloximetilo

20 Se tratan 0,4 g de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato en 15 cc de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente con 1 equivalente de cloruro de 4-nitrobenciloximetilo y se agita durante 7 minutos. Se evapora el disolvente a vacío, se agregan 20 cc de acetona y después 200 cc de una mezcla 1:1 de éter de petróleo (80-100°) y éter dietílico, se enfría 25 la mezcla durante la noche y el sólido resultante se separa

1 por filtración y se lava con éter. Secando a vacío se obtie-  
nen 0,41 g de hidrocioruro de 9-N-bencilaminodesoxiclavula-  
nato de 4-nitrobenciloximetilo en forma de sólido blanque-  
cino. Rf(SiO<sub>2</sub>/etanol-cloroformo 1:4) = 0,58.

5  $\nu_{\max}$  (película): 1805, 1755, 1700 cm<sup>-1</sup>

10  $\delta$  (DMSO): 3,15 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,62 (1H, dd,  
J 17 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,5 (2H, m ancho, 9-CH<sub>2</sub>), 4,03 (2H,  
s ancho, s definido al sacudir con D<sub>2</sub>O, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,86  
(2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>), 4,96 (1H, t, J 7 Hz, 8 CH), 5,37  
(1H, s, 3-CH), 5,45 (2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 5,70 (1H, d,  
J 3 Hz, 5 $\alpha$ -CH), 7,27-7,60 (7H, m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y protones meta  
respecto al grupo nitro del nitrobencilo), 8,12 (2H, d, J  
9 Hz, protones orto respecto al grupo nitro del nitrobenci-  
lo), 9,72 (2H, s ancho, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

15 EJEMPLO 23

p-Toluensulfonato del ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico

Se suspenden 288 mg de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavu-  
lánico en 15 ml de alcohol bencílico y se agregan 190 mg de  
ácido p-toluensulfónico para formar el compuesto del título.

20 EJEMPLO 24

p-Toluensulfonato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de ben-  
cilo

25 Se agregan 206 mg de dicitclohexilcarbodiimida a la solu-  
ción obtenida en el Ejemplo 23 y la mezcla se agita a la tem-  
peratura ambiente durante la noche. La solución se carga en

1 una columna de gel de sílice y el producto se obtiene  
eluyendo con gradiente de cloroformo/etanol, eluyendo al  
final con 10:1. Se obtiene el compuesto del título en for-  
ma de sólido blanco por trituración con acetona/éter.

5  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1810, 1750, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 25

p-Toluensulfonato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de  
etilo

10 Se suspenden 288 mg de ácido 9-N-bencilaminodesoxi-  
clavulánico en 15 ml de etanol y se añaden 190 mg de áci-  
do p-toluensulfónico para formar la sal de adición de áci-  
do. Se agregan a la solución 206 mg de dicitclohexilcarbodi-  
imida y la mezcla de reacción se agita durante varias horas  
a la temperatura ambiente. Se separa el disolvente y el  
15 producto se purifica por cromatografía en columna de gel  
de sílice, eluyendo con butanol-propan-2-ol-agua 4:4:1. Se  
combinan y evaporan las fracciones que contienen el compues-  
to del título; por adición de etanol y éter al residuo se  
obtiene el producto en forma de sólido blanco que se filtra  
20 y seca.

$\nu$  (suspensión de Nujol): 1810, 1750, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 26

Hidrobromuro de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de fenacilo

25 Se tratan 288 mg de ácido 9-N-bencilaminodesoxicla-  
vulánico en 15 ml de dimetilformamida con 199 mg de bromu-

1 ro de fenacilo y la solución resultante se agita a la tem-  
peratura ambiente durante hora y media. La dimetilformami-  
da se evapora a vacío, el residuo se cromatografía en gel  
de sílice y el compuesto del título se eluye con cloroformo-  
5 etanol 10:1. Por evaporación de las fracciones seguida  
de trituración con acetona/éter se obtiene la sal requeri-  
da en forma de sólido amarillo pálido.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1798, 1755, 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 27

10 Hidroyoduro de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de fenacilo

Se disuelven 199 mg de bromuro de fenacilo en 2 ml  
de acetona y se agrega una solución de 1,1 equivalentes  
de yoduro sódico en 2 ml de acetona. Se obtiene un precipita-  
do inmediato de bromuro sódico. Después de agitar la mezcla  
15 durante 10 minutos, el precipitado se separa por filtración  
y el filtrado se agrega a una suspensión de 288 mg de ácido  
9-N-bencilaminodesoxiclavulánico en 15 ml de dimetilforma-  
mida. La solución se agita a la temperatura ambiente duran-  
te 2 horas y se separa el disolvente. Fraccionando el pro-  
20 ducto crudo en gel de sílice, eluyendo con cloroformo-eta-  
nol 10:1, se obtiene el compuesto del título. Tratando y  
triturando con acetona/éter se obtiene el producto en for-  
ma de sólido amarillo pálido.

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

25

1

EJEMPLO 28

9-N-Carbobenzoxi-N-bencilaminodesoxiclavulanato de litio

5

Se tratan gota a gota 1,15 g de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico en 20 ml de dimetilformamida conteniendo 1 equivalente de bicarbonato de litio (544 mg; 10,8 ml de solución al 5 %) con una solución de 684 mg de clorofor-  
miato de bencilo en 10 ml de acetona a 0°. La mezcla de  
reacción se agita a esta temperatura durante 1 hora. Se se-  
para el disolvente y el residuo se tritura con acetona-éter;  
el 9-N-carbobenzoxi-N-bencilaminodesoxiclavulanato de litio  
sólido blanco resultante se separa por filtración y se seca  
en un desecador a vacío (1,6 g). Rf(SiO<sub>2</sub>/n-butanol-isopro-  
panol-agua 7:7:6) = 0,66.

10

$$[\alpha]_D^{20} = +28,3^\circ \quad (c = 1,6, \text{ agua}).$$

15

$$\nu_{\max} (\text{Nujol}): 1778, 1682, 1620 \text{ cm}^{-1}.$$

20

$\delta$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 2,68 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,42 (1H, dd, oscurecido por un pico de agua, 6 $\alpha$ -CH), 3,8 (2H, d, J 7,5 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 4,32 (2H, s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,52 (2H, m, 3-CH y 8-CH), 5,07 (2H, s, NCOOCH<sub>2</sub>), 5,52 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,21 (5H, s, -H aromático), 7,28 (5H, s, -H aromático).

EJEMPLO 29

9-N-Carbobenzoxi-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo

25

Se disuelven 428 mg de 9-N-carbobenzoxi-N-bencilamino-  
desoxiclavulanato de litio en 10 ml de dimetilformamida y

1 se añaden 710 mg de yoduro de metilo. La mezcla de reacción  
se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se sepa-  
ra el disolvente y el residuo se cromatografía en gel de  
sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Des-  
5 pués de evaporar el disolvente se obtiene el compuesto del  
título en forma de aceite incoloro (244 mg). Rf (acetato  
de etilo-ciclohexano 1:1) = 0,75.

$$[\alpha]_D^{20} = +13,21^\circ \text{ (c = 1,12, metanol).}$$

$$\nu_{\max}(\text{película}): 1805, 1750, 1690 \text{ cm}^{-1}.$$

10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,86 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,42 (1H,  
dd, J 17,5 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,72 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,96 (2H,  
d, J 7,5 Hz, CHCH<sub>2</sub>N), 4,44 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 4,67 (1H, t  
ancho, J 7,5 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4,94 (1H, d, J 1,5 Hz, 3-CH), 5,16  
15 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5,53 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,22, 7,3  
(10H, 2 x s, Ar-H).

#### EJEMPLO 30

##### 9-N-Carbobenzoxi-N-bencilaminodesoxiclavulanato de etilo

Se agregan 780 mg de yoduro de etilo a una solución  
de 428 mg de 9-N-carbobenzoxi-N-bencilaminodesoxiclavulanato  
20 de litio en 10 ml de dimetilformamida conteniendo alrededor  
de 2 gotas de agua. La solución se agita a la temperatura  
ambiente durante 7 horas. Se separa el disolvente por eva-  
poración y el residuo se cromatografía en gel de sílice.  
El producto se aísla por elución con acetato de etilo-ciclo-  
25 hexano 1:1 y después de evaporar el disolvente se obtienen

1 307 mg de un aceite incoloro. Rf (acetato de etilo-ciclohexano 1:1) = 0,78.

$$[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ \text{ (c = 1,38, metanol).}$$

$$\nu_{\text{max}}(\text{película}): 1802, 1745, 1695 \text{ cm}^{-1}.$$

5  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t, J 8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,86 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,41 (1H, dd, J 17,5 Hz y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,96 (2H, d, J 8 Hz, CHCH<sub>2</sub>N), 4,17 (2H, q, J 8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,43 (2H, s, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,92 (1H, d, J 1,5 Hz, 3-CH), 4,67 (1H, t ancho, J 8 Hz, 8-CH), 5,17 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,53 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,23, 7,30 (10H, 2 x s, Ar-H).

#### EJEMPLO 31.

#### Hidrógeno-L-malato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo

15 Se hidrogenan a presión y temperaturas normales, en presencia de 67 mg de ácido L-málico y 73 mg de paladio al 10 % en carbón, durante 2 horas, 218 mg de 9-N-benciloxi-carbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo en 15 ml de tetrahidrofuranó y 1 ml de agua. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a sequedad.

20 Por trituración con propan-2-ol-éter se obtiene la sal del título en forma de sólido blanquecino.

$$\nu_{\text{max}}(\text{Nujol}): 1800, 1745, 1695, 1625 \text{ cm}^{-1}.$$

25

1

EJEMPLO 32

Hidrógeno-L-malato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato  
de etilo

5

Una solución que contiene 140 mg de 9-N-benciloxicar-  
bonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de etilo y 42 mg de  
ácido L-málico en 15 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de  
agua se hidrogena sobre 45 mg de paladio al 10 % en car-  
bón, a la presión y temperatura normales, durante 2 horas.  
El catalizador se filtra y se lava con agua y el filtrado  
se evapora. Por trituración del residuo con propan-2-ol-  
éter se obtiene el producto en forma de sólido blanquecino.

10

$\nu_{\max}$  (Nujol): 1800, 1745, 1695, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 33

15

9-N-Benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de  
benciloxicarbonilmetilo

20

Se suspenden 428 mg de la sal de litio del ácido 9-N-  
benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulánico en 15 ml  
de dimetilformamida y se añaden tres gotas de agua; se  
agregan 343 mg de bromoacetato de bencilo a la solución  
resultante y la mezcla de reacción se agita a la tempera-  
tura ambiente durante 5 horas. Cuando la cromatografía en  
capa fina indica que la reacción es completa, se separa el  
disolvente y el residuo se cromatografía en gel de sílice,  
eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Las fraccio-  
nes combinadas se evaporan a vacío para dar 384 mg de un

25

1 aceite incoloro. Rf(SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,71.

$$\{\alpha\}_D^{20} = +12,2^\circ \text{ (c = 1,16, metanol)}.$$

5  $\nu_{\max}$  (película): 1805, 1750 (ancha), 1705 (hombro), 1690 cm<sup>-1</sup>.

10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,86 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,38 (1H, dd, J 17,5 y 3 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,94 (2H, d, J 8 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 4,44 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 4,65 (2H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,74 (1H, t ancho, parcialmente oscurecido por la señal a 4,65), 5,04 (1H, d, J 1,5 Hz, 3-CH), 5,15 (4H, s, NCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph y CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5,52 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,22, 7,29 (15H, 2 x s, -H aromático).

EJEMPLO 34

9-N-Benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de 2-hidroxi etilo

15 Se añaden 860 mg de 2-yodoetanol a una solución de 428 mg de 9-N-benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de litio en 15 ml de dimetilformamida y 3 gotas de agua. La solución se agita durante 14 horas a la temperatura ambiente y después se separa el disolvente; el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. El producto se obtiene el forma de aceite incoloro. Rf(SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo:ciclohexano 1:1) = 0,29.

20

25  $\nu_{\max}$  (película): 1800, 1745, 1700 cm<sup>-1</sup>.

1

EJEMPLO 35

Hidrógeno-succinato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo

5

Se disuelven 109 mg de 9-N-benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano/metanol y se hidrogena a presión y temperatura normales sobre 38 mg de paladio al 10 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora para dar el producto en forma de goma.

10

$\nu_{\max}$  (película): 1800, 1740, 1695, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 36

Hidrógeno-L-tartrato de 9-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo

15

Se hidrogenan 87 mg de 9-N-benciloxicarbonil-N-bencilaminodesoxiclavulanato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua, a la presión atmosférica y en presencia de 30 mg de ácido (+)-tartárico y 30 mg de paladio al 10 % en carbón, durante media hora. La mezcla se filtra por Celite, se lava el catalizador con agua y el filtrado se evapora a sequedad. Por trituration del residuo con acetona/éter se obtiene el producto en forma de sólido blanco.

20

$\nu_{\max}$  (Nujol): 1797, 1743, 1700, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

25

EJEMPLO 37

Composiciones

1  
5 a. Pueden disolverse 100 mg de ácido 9-N-bencilamino-  
nodesoxiclavulánico estéril en 5 ml de agua estéril para  
inyección para formar una solución inyectable.

10 b. Pueden disolverse 100 mg de ácido 9-N-bencilamino-  
desoxiclavulánico estéril y una cantidad de amoxicilina sódica estéril equivalente a 250 mg de ácido libre puro en  
8 ml de agua estéril para inyección para formar una solución inyectable.

15 c. Pueden disolverse 50 mg de ácido 9-N-bencilamino-  
desoxiclavulánico estéril y una cantidad de amoxicilina  
sódica estéril equivalente a 250 mg de ácido libre puro  
en 5 ml de agua estéril para inyección, para formar una solución inyectable.

20 Pueden prepararse composiciones similares que contienen ácido 9-N-(4-acetamidobencil)aminodesoxiclavulánico,  
ácido 9-N-(4-hidroxibencilamino)desoxiclavulánico o ácido  
9-N-(4-metoxibencil)aminodesoxiclavulánico en lugar de ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico.

DEMOSTRACION 1

Actividad in vitro

25 Los valores de la CMI para la ampicilina sola y en  
1 µg/ml o 5 µg/ml de los compuestos de los ejemplos fueron  
determinados por el método de microvaloración. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

CMI (µg/ml) de ampicilina el presencia de 0, 1 o 5 µg/ml de agente sinérgico

Compuesto del Ej. n°	Staphylococcus aureus Russell			Klebsiella aeró genes E70			Proteus esp. C889			E. coli J1 39		
	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5
1	62,5	0,3	0,01	>500	3,1	1,5	>500	125	4	>500	8	8
2	500	0,08	0,01	1000	1,6	0,4	2000	2	0,5	2000	2	0,5
3	62	0,2	-	>500	6,2	6,2	>500	62	16	>500	8	4
4	500	0,6	0,04	1000	3,1	1,6	2000	31	2	2000	16	4
Clavulanato sódico	500	0,6	0,02	100	3,1	0,8	2000	62	4	2000	31	4
5	>62,5	0,3	<0,01	>500	6,25	3,12	>500	125	8	>500	4	4
7	>62,5	0,01	<0,01	>500	12,5	3,12	>500	62,5	2	>500	8	4
13	>62,5	0,08	-	>500	3,1	1,5	>500	4	2	>500	8	2

1

5

CMI (µg/ml) de ampicilina en presencia de 0, 1 o 5

10

15

20

25

Compuesto del Ej. n°	Staphylococcus aureus Russell			Klebsiella aerogenes E70			Proteus C889	
	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1
1	62,5	0,3	0,01	>500	3,1	1,5	>500	1
2	500	0,08	0,01	1000	1,6	0,4	2000	
3	62	0,2	-	>500	6,2	6,2	>500	
4	500	0,6	0,04	1000	3,1	1,6	2000	
Clavulanato sólido	500	0,6	0,02	100	3,1	0,8	2000	
5	>62,5	0,3	<0,01	>500	6,25	3,12	>500	
7	>62,5	0,01	<0,01	>500	12,5	3,12	>500	
13	>62,5	0,08	-	>500	3,1	1,5	>500	

ampicilina en presencia de 0, 1 o 5 µg/ml de agente sinérgico

Klebsiella aerogenes E70			Proteus esp. C889			E. coli JT 39		
+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5	+ 0	+ 1	+ 5
>500	3,1	1,5	>500	125	4	>500	8	8
1000	1,6	0,4	2000	2	0,5	2000	2	0,5
>500	6,2	6,2	>500	62	16	>500	8	4
1000	3,1	1,6	2000	31	2	2000	16	4
100	3,1	0,8	2000	62	4	2000	31	4
>500	6,25	3,12	>500	125	8	>500	4	4
>500	12,5	3,12	>500	62,5	2	>500	8	4
>500	3,1	1,5	>500	4	2	>500	8	2

1     Actividad in vivo

5     El efecto sinérgico de los compuestos de esta inven-  
ción en animales se pone de manifiesto mediante coadminis-  
tración del compuesto del Ejemplo 2 y amoxicilina (en for-  
ma de sal sódica) a animales experimentales infectados por  
10    E. coli JT 39. Este microorganismo produce cantidades consi-  
derables de una  $\beta$ -lactamasa que degrada la amoxicilina, re-  
duciendo así su eficacia antibacteriana in vivo. Sin embargo,  
cuando se administra el compuesto del Ejemplo 2 al animal  
15    experimental al mismo tiempo que la amoxicilina, la inhibi-  
ción de la  $\beta$ -lactamasa permite que la amoxicilina exhiba  
su actividad antibacteriana. Se obtuvieron los siguientes  
resultados administrando amoxicilina sola o junto con el  
compuesto del Ejemplo 2 o clavulanato sódico, por vía sub-  
cutánea, a ratones infectados por E. coli JT 39:

Compuestos de ensayo	DC <sub>50</sub> (mg/kg x 2)
amoxicilina sódica sola	200
amoxicilina sódica + 2 mg/kg del compues- to del Ejemplo 2	3,3
20    amoxicilina sódica + 1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2	8,7
amoxicilina sódica + 2 mg/kg de clavulana- to sódico	14,5
amoxicilina sódica + 1 mg/kg de clavulana- to sódico	58

25    (La amoxicilina sódica se prepara disolviendo trihidrato de  
amoxicilina en un tampón de carbonato sódico/bicarbonato sódico).

1 El compuesto del Ejemplo 2 también fué eficaz para pro-  
teger la amoxicilina de la  $\beta$ -lactamasa del E. coli JT 39  
in vivo, cuando se administró oralmente pero fué menos efi-  
5 caz para un peso dado que cuando se administró subcutánea-  
mente.

No se observó que el compuesto del Ejemplo 2 produjera  
efectos tóxicos durante estos ensayos.

DEMOSTRACION 2

Demostración de la eficacia como agente sinérgico

10 Se obtuvieron los siguientes valores aproximados de la  
DC<sub>50</sub> para la amoxicilina en presencia de los compuestos de  
algunos ejemplos, cuando se administraron subcutáneamente 1 y  
5 horas después de la infección contra una infección perito-  
neal debida a E. coli JT 39.

15 Ensayo 1

	<u>DC<sub>50</sub></u>
amoxicilina sola	1000 mg/kg x 2
amoxicilina + compuesto Ej. 2 a 2 mg/kg	4,5 mg/kg x 2
amoxicilina + compuesto Ej. 2 a 1 mg/kg	6,3 mg/kg x 2
20 amoxicilina + compuesto Ej. 7 a 2 mg/kg	6,4 mg/kg x 2
amoxicilina + compuesto Ej. 7 a 1 mg/kg	7,5 mg/kg x 2
amoxicilina + compuesto Ej. 9 a 2 mg/kg	4,5-8 mg/kg x 2
amoxicilina + compuesto Ej. 9 a 1 mg/kg	12 mg/kg x 2
cefazolina sola	10,5 mg/kg x 2

25

---

1	<u>Ensayo 2</u>	<u>DC<sub>50</sub></u>
	amoxicilina sola	1000 mg/kg x 2
	amoxicilina + compuesto Ej. 6 a 2 mg/kg	3,1 mg/kg x 2
	amoxicilina + compuesto Ej. 6 a 1 mg/kg	8 mg/kg x 2
5	amoxicilina + compuesto Ej. 2 a 2 mg/kg	4,5 mg/kg x 2
	amoxicilina + compuesto Ej. 2 a 1 mg/kg	8,5 mg/kg x 2
	<u>Ensayo 3</u>	<u>DC<sub>50</sub></u>
	amoxicilina sola	1000 mg/kg x 2
	amoxicilina + compuesto Ej. 13 a 2 mg/kg	4,4 mg/kg x 2
10	amoxicilina + compuesto Ej. 2 a 2 mg/kg	5,8 mg/kg x 2

DEMOSTRACION 3

Demostración de la eficacia como agente antibacteriano

Se infectaron unos ratones con Staphylococcus aureus Russell (lesión en el muslo con 0,2 ml intramuscular) y al  
 15 cabo de 1, 3 y 5 horas después de la infección, se les administró subcutáneamente una solución del compuesto de ensayo. Se obtuvieron los siguientes resultados:

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Protección (%)</u>
20	Acido 9-N-bencilaminodesoxi- xiclavulánico	5 69,8 10 89,7 20 99,3
25	Acido 9-N-p-metoxibencilami- nodesoxiclavulánico	5 28,0 10 80,8 20 87,6

1	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Protección (%)</u>
	Cloxacilina	20	61,6
		50	91,7
	Cefazolina	20	39,0
5		50	71,2

La DL<sub>50</sub> del ácido 9-N-bencilaminodesoxiclavulánico en ratones es superior a 1000 mg/kg por inyección intraperitoneal y superior a 500 mg/kg por administración subcutánea.

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

10

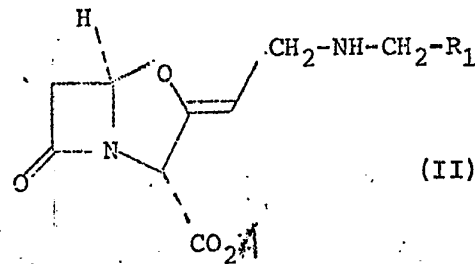
15

20

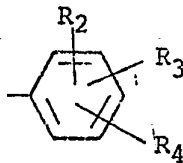
25

REIVINDICACIONES

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



donde A es tal que  $\text{CO}_2\text{A}$  es un grupo ácido carboxílico o un éster del mismo, donde  $\text{R}_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de hasta 5 átomos de carbono o un radical de subfórmula (a):

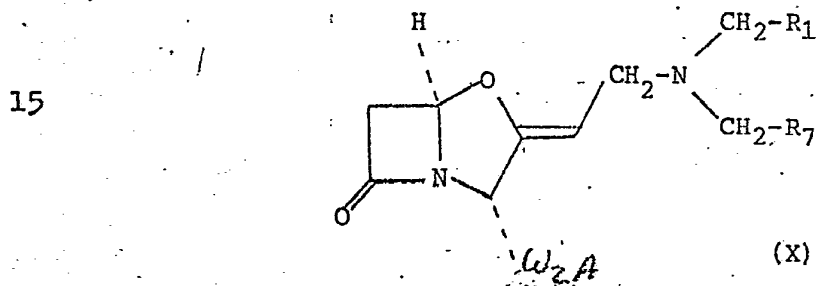


donde  $\text{R}_2$  es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aciloxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxicarbonylo de 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcoxi o un grupo  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ,  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ , donde  $\text{R}_5$  es un átomo

ky

1 mo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de  
carbono o un grupo fenilo o bencilo y  $R_6$  es un grupo al-  
quilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo fenilo o ben-  
cilo;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un  
5 grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi  
de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo aciloxi de 1 a 3  
átomos de carbono y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, flúor o  
cloro o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un  
grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o una sal de adi-  
10 ción de ácido, cuyo procedimiento comprende:

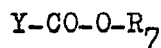
a) Someter a reacción de hidrogenación en presencia de  
un catalizador un compuesto de fórmula (X):



20 donde A y R, son los definidos anteriormente y  $R_7$  es un  
grupo de subfórmula (a) definida en relación con  $R_1$ ;

b) Si se desea acilar el compuesto obtenido en la etapa an-  
terior con un compuesto de fórmula (XII):

25



Reg

1 para obtener un compuesto donde el resto  $-\text{CH}_2\text{R}_7$  del compuesto de fórmula (X) se ha sustituido por  $-\text{CO}-\text{OR}_7$ , después esterificar e hidrogenar para producir el compuesto deseado de fórmula (II);

5 c) Si se desea, esterificar el compuesto obtenido en la etapa a).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde después de la etapa a), si se desea, se realiza la etapa c).

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde se somete a reacción de hidrogenación un compuesto de fórmula (X).

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el éster del compuesto de fórmula (X) es un éster bencílico o bencílico sustituido.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el éster del compuesto de fórmula (X) es el éster bencílico.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el éster del compuesto de fórmula (X) es un éster 4-metoxibencílico.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde  $\text{R}_7$  es un grupo fenilo.

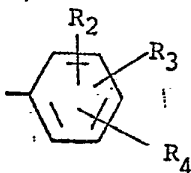
25 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde  $\text{R}_1$  es un grupo fenilo sustituido

Re

1 y  $R_7$  es un grupo fenilo análogamente sustituido.

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde  $R_1$  es un grupo de subfórmula (b):

5



10

donde  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aciloxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcoxi;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo aciloxi de 1 a 3 átomos de carbono y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono.

15

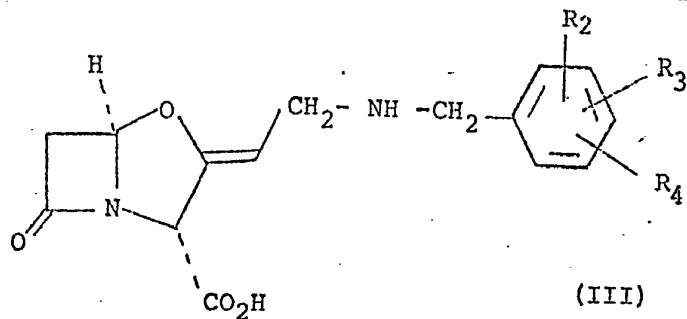
20

10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde las fórmulas de los compuestos obtenidos son las siguientes:

25

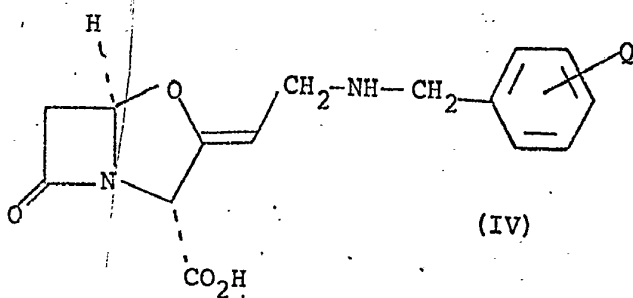
pe

1

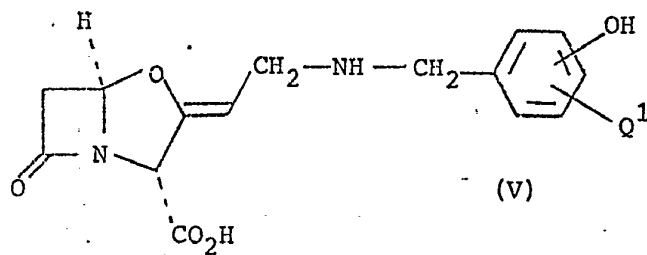


5

10

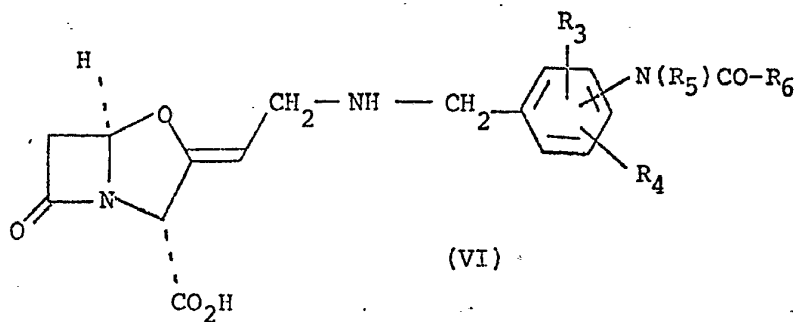


15



20

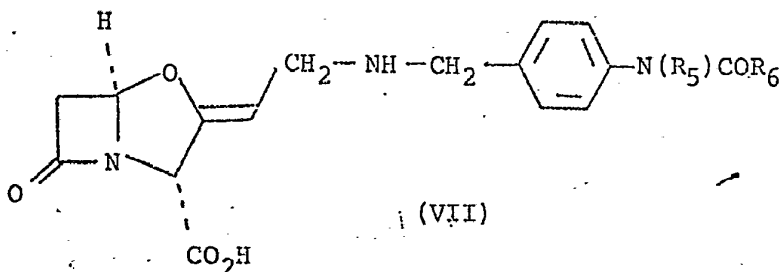
25



Re

1

5



10

y ésteres de los mismos, donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos en la Reivindicación 9, Q es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo, metoxilo, etilo o etoxilo;  $Q^1$  es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo, etilo, metoxilo, etoxilo o hidroxilo y  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos en relación con la fórmula (II).

15

11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto obtenido de fórmula II es un zwitterion.

20

12. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto obtenido es un éster de fórmula (II).

25

13. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto obtenido es una sal de adición de ácido de un éster de fórmula (II).

14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 13, donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno.

pg

1           15. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 13, donde  $R_1$  es un grupo alquilo de hasta 5 átomos de carbono.

5           16. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 13, donde  $R_1$  es un grupo hidroxialquilo de hasta 5 átomos de carbono.

10           17. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, donde  $R_1$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono o un grupo alcoxilo de hasta 3 átomos de carbono.

15           18. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 17 donde en el compuesto obtenido de fórmula (II)  $R_1$  es el definido en las reivindicaciones 8, 9, 10 o 14 a 17 de acuerdo con la reivindicación 1 y A es un grupo de fórmula  $A$ , o  $CHA_2A_3$  donde  $A_1$  es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo o aciloxi de 1 a 7 átomos de carbono;  $A_2$  es un grupo alquenilo o alquinilo de hasta 5 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo, nitro o alquilo o alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono y  $A_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo, nitro o alquilo o alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono.

20

25

Pe

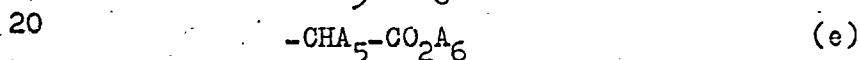
1 19. Un procedimiento según la Reivindicación 18,  
donde el compuesto obtenido es un éster metílico, etílico,  
n-propílico, n-butílico, alílico,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ , metoximetílico,  
acetoximetílico, propionoximetílico, pivaloiloximetílico,  
5 etoxicarboniloximetílico, metoxicarboniloxietílico, etoxi-  
carboniloxietílico, dimetoxiftalidílico, bencílico, metoxi-  
bencílico, etoxibencílico, nitrobencílico o clorobencílico.

10 20. Un procedimiento según la Reivindicación 18,  
donde  $A_1$  es un grupo metilo, metoximetilo, acetoximetilo,  
acetoxietilo, ftalidilo, etoxicarboniloximetilo o  $\alpha$ -etoxi-  
carboniloxietilo.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 18,  
donde  $A_2$  es un grupo fenilo o 4-metoxifenilo.

15 22. Un procedimiento según las Reivindicaciones 18  
a 21, donde  $A_3$  es un átomo de hidrógeno.

23. Un procedimiento según la Reivindicación 18,  
donde  $A_1$  es un grupo de subfórmulas (c), (d) o (e):



25 donde  $A_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $A_6$   
es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo  
fenilo o bencilo, cualquiera de los cuales puede estar sus-  
tituido con uno o dos grupos alquilo o alcoxilo de hasta 3  
átomos de carbono o con un átomo de flúor, cloro o bromo o

pe

1 un grupo nitro; o bien A<sub>5</sub> está unido a A<sub>6</sub> para formar el  
resto de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros satura-  
do, no sustituido, o un grupo orto-fenileno que puede estar  
sustituido con uno o dos grupos alquilo o alcoxilo de hasta  
5 3 átomos de carbono o con un átomo de flúor, cloro o bromo  
o un grupo nitro.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 23,  
donde el compuesto obtenido es una sal de adición de ácido.

10 25. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, donde el catalizador es un catalizador de paladio.

26. Un procedimiento según la Reivindicación 25,  
donde el catalizador es paladio en carbón, paladio en sulfato, bórico o paladio en carbonato cálcico.

15 27. Un procedimiento según la Reivindicación 25, donde el catalizador es paladio en carbón.

28. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde el catalizador contiene de 5 a 30 % de paladio.

20 29. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde el catalizador contiene 20-30 % de paladio.

30. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29 donde se emplea una presión de hidrógeno de 1 a 6 atmósferas.

25 31. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, donde se emplea una presión de hidró-

Rey

1            geno de 3 a 5 atmósferas y un catalizador que contiene de  
5 a 10 % de paladio en carbón.

32. Un procedimiento según cualquiera de las  
Reivindicaciones 1 a 28, donde se emplea una presión de  
5            hidrógeno de 1 a 3 atmósferas y un catalizador que contie-  
ne de 20 a 30% de paladio en carbón.

33. Un procedimiento según cualquiera de las  
Reivindicaciones 1 a 32, donde la hidrogenación se realiza  
entre 0 y 30°C.

10            34. Un procedimiento según la Reivindicación 33,  
donde la temperatura es de 12 a 25°C.

35. Un procedimiento según cualquiera de las  
Reivindicaciones 1 a 34, donde la hidrogenación se realiza  
en etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxo  
15            no, acetato de etilo o mezclas de dichos disolventes o di-  
chos disolventes en presencia de agua.

36. Un procedimiento según la Reivindicación 35,  
donde el disolvente es tetrahidrofurano acuoso.

37. Un procedimiento según la Reivindicación 36,  
20            donde el disolvente es una mezcla de isopropanol, tetrahi-  
drofurano y agua.

38. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde se realiza la etapa c).

39. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
25            donde se realiza la etapa b).

pey

1           40. Un procedimiento según la Reivindicación 39,  
donde A es A<sub>1</sub> según la Reivindicación 18.

5           41. Un procedimiento según la Reivindicación 39  
donde Y es un átomo de cloro o bromo o un grupo OR<sub>7</sub>, don  
de R<sub>7</sub> es el definido en la reivindicación 1.

42. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici  
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS DE ACIDO CLAVULANICO.

10           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de ciento cuatro  
páginas mecanografiadas.

Madrid 21 abril 1.978

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

15

20

25

Ry