



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	469.182	
(22) FECHA DE PRESENTACION	26-4-78	

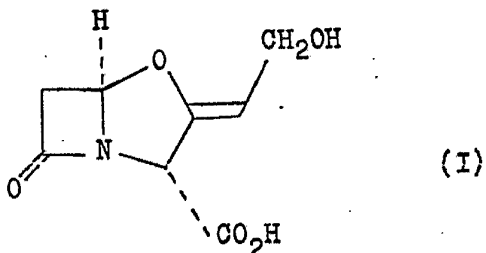
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
17660/77	27-4-77	INGLATERRA
32835/77	5-8-77	"
47394/77	15-11-77	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CLAVULANICO.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
BEECHAM GROUP LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham Hose, Great West Road - Brentford, Middlesex GRAN BRETAÑA.		
(72) INVENTOR (ES)		
John Barry Harbridge, de nacionalidad británica.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos
antibacterianos, a composiciones farmacéuticas y a un pro-
cedimiento para la preparación de los nuevos compuestos.

5 La patente belga n° 827.926 describe entre otros el
ácido clavulánico de fórmula (I):



10

y sus sales y ésteres que presentan la habilidad de aumen-
tar la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas contra
diversas bacterias productoras de β -lactamasa, en virtud
de su capacidad para inhibir a diversas β -lactamasas.

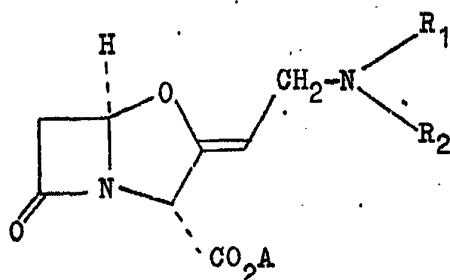
15

Ahora se ha descubierto un grupo de derivados del áci-
do clavulánico que presenta un espectro diferente de activi-
dad inhibidora de β -lactamasa y antibacteriana. Estos nuevos
compuestos son capaces de inhibir la β -lactamasa producida
por diversas bacterias Gram-negativas y Gram-positivas como
20 Proteus esp., Escherichia coli, Klebsiella aerogenes,
Staphylococcus aureus y similares.

20

Esta invención proporciona los compuestos de fórmu-
la (II):

25



(II)

10 donde A es un grupo tal que CO_2A es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster del mismo; R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo CO_2R_3 , COR_4 u OR_5 , donde R_3 es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo, R_4 es alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo y R_5 es un grupo CO_2R_6 , COR_6 o SO_2R_6 , donde R_6 es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo CO_2R_7 o COR_8 , donde R_7 es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo y R_8 es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; o cuando R_1 es un grupo COR_4 y R_2 es un grupo COR_8 , R_4 y R_8 pueden estar unidos de manera que el radical $\text{N}(\text{COR}_4)\text{COR}_8$ es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros al que puede estar fusionado un anillo fenílico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior o alcoxilo inferior o átomos de flúor o cloro; o cuando R_1 es un grupo OR_5 y R_2 es un grupo COR_8 , R_5 y R_8 pueden estar unidos de manera que el radi-

15

20

25

1 cal $N(OR_5)COR_8$ es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros.

5 Cuando se utiliza aquí, el término "inferior" significa que el grupo contiene hasta 6 átomos de carbono y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono; cuando se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, flúor o cloro. Cuando está
10 unido directamente a átomos de oxígeno, el grupo alquenilo inferior no contiene el doble enlace en el átomo de carbono que lleva el átomo de oxígeno. En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo" significa alquilo no sustituido y alquilo sustituido con hasta 3 átomos de halógeno o con hidroxilo (pero no C_1 -hidroxilo). Más adecuadamente, el término
15 "alquilo" significa alquilo no sustituido y alquilo sustituido con hasta 3 átomos de halógeno. Sin embargo, cuando se utiliza aquí, el término alquilo significa preferiblemente alquilo no sustituido.

20 En el sentido utilizado aquí, el término "alquil(inferior)arilo" significa un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo.

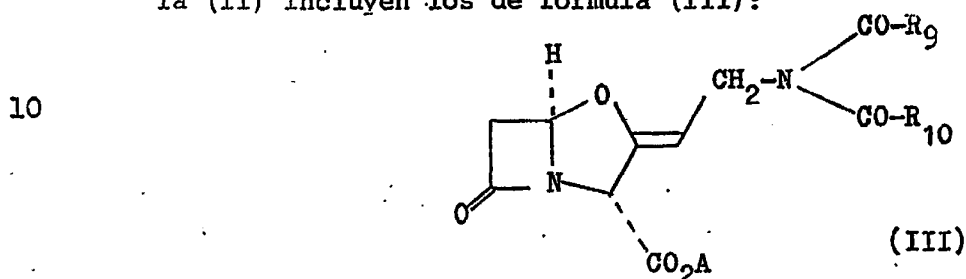
25 Los grupos R_1 adecuados son el átomo de hidrógeno y los grupos $COCH_3$, CO_2CH_3 , COC_2H_5 , $CO_2C_2H_5$, $COCH=CH_2$, COC_3H_7 , $CO_2C_3H_7$, COC_3H_5 , $CO_2C_4H_9$, COC_4H_9 , COC_6H_5 , $CO_2C_6H_5$, COC_6H_4 , OCH_3 , $COCH_2C_6H_5$, $CO_2C_6H_4CH_3$, $CO_2CH_2C_6H_4CH_3$, $CO_2CH_2C_6H_4OCH_3$,

1 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ o similares.

Los grupos R_2 adecuados son los citados anteriormente como grupos R_1 adecuados.

5 Otros grupos R_1 adecuados son los grupos OCOCH_3 , OCO_2CH_3 , OSO_2CH_3 , OCOC_2H_5 , $\text{OCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{OSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{OCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{OCO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y también COCH_2Cl .

Los derivados diacillicos adecuados dentro de la fórmula (II) incluyen los de fórmula (III):



15 donde A es el definido en relación con la fórmula (II); R_9 es un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; y R_{10} es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquil(inferior)arilo o arilo o bien R_9 está unido a R_{10} de manera que el radical $\text{N}(\text{COR}_9)\text{COR}_{10}$ es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros al que puede estar fusionado un anillo fenílico sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alcoxilo inferior o alquilo inferior o átomos de flúor o cloro.

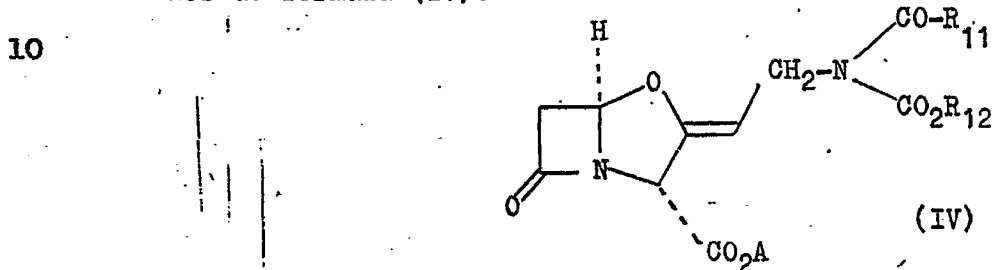
20 Los grupos R_9 adecuados son los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenilo, bencilo, p-metoxifenilo, alilo, vinilo y similares.

25

1 Los grupos R_{10} adecuados son los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenilo, bencilo, p-metoxifenilo, alilo, vinilo y similares.

5 Los grupos R_9 y R_{10} adecuados cuando están unidos incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, fenileno, metoxifenileno, metilfenileno y similares y $-\text{NHCO}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ y similares.

Otros grupo adecuado de compuestos de fórmula (III) son los de fórmula (IV):



15 donde A es el definido en relación con la fórmula (II); R_{11} es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; y R_{12} es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo o bien R_{11} está unido a R_{12} de manera que el radical $\text{N}(\text{COR}_{11})\text{CO}_2\text{R}_{12}$ es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros al que puede estar fusionado un anillo fenílico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxilo inferior o alquilo inferior o átomos de flúor o cloro.

20

25 Los grupos R_{11} adecuados son los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenilo, bencilo, p-metoxi-

1 bencilo, alilo, vinilo y similares.

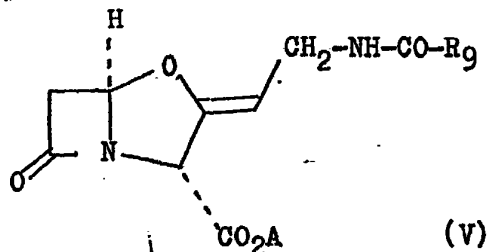
Los grupos R_{12} adecuados son los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, alilo y similares.

5 Los grupos R_{11} y R_{12} adecuados cuando están unidos incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, fenileno, metoxifenileno, metilfenileno y similares.

Los valores preferidos de R_{12} incluyen el grupo bencilo y bencilo sustituido, ya que estos grupos son útiles intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (V). El grupo bencilo es especialmente conveniente para este fin.

Otro grupo preferido de compuestos de esta invención es el de fórmula (V):

15



(V)

20

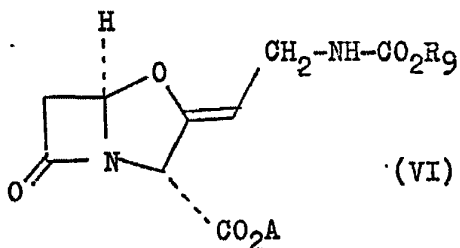
donde A y R_9 son los definidos en relación con la fórmula (III).

Los significados adecuados de R_9 en relación con la fórmula (V) son los citados en relación con la fórmula (III).

25

Todavía otro grupo preferido de los compuestos de esta invención es el de fórmula (VI):

1



5

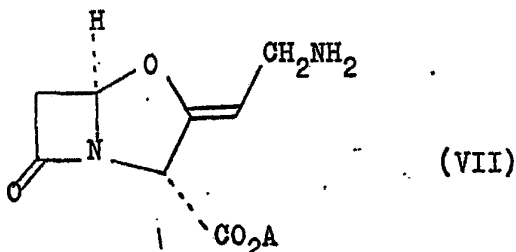
donde A y R₉ son los definidos en relación con la fórmula (III), con la condición de que son grupos estables a la hidrogenación.

10

Los grupos R₉ adecuados en relación con la fórmula (VI) incluyen los descritos como adecuados en relación con la fórmula (III) excepto el bencilo, bencilo sustituido, y grupos hidrogenolizables similares.

Todavía otro grupo preferido de compuestos de esta invención es el de fórmula (VII):

15

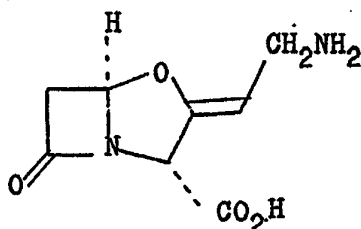


20

donde A es el definido en relación con la fórmula (II).

De los compuestos de fórmula (VII), el compuesto preferido es el de fórmula (VIII):

25



(VIII)

1
5 Este compuesto se presenta en forma de zwitterión cuando está sólido y en solución a valores de pH no extremos como entre 4 y 7.

10 Un aspecto especialmente adecuado de esta invención comprende el compuesto de fórmula (VIII) en forma cristalina.

Adecuadamente, el compuesto de fórmula (VIII) tiene una pureza del 75 % en peso como mínimo.

15 Más adecuadamente, el compuesto de fórmula (VIII) se presenta en forma muy pura, por ejemplo de pureza superior al 90 % en peso y todavía mejor superior al 94 % en peso, por ejemplo superior al 96 % en peso.

20 El compuesto de fórmula (VIII) tiene la ventaja de proporcionar prolongados niveles en sangre después de la administración oral o parenteral. También tiene la ventaja de su buena estabilidad en almacenamiento, especialmente en estado cristalino y cuando se encuentra en forma muy pura.

25 La neutralización de las sales como los tosilatos del compuesto de fórmula (VIII) puede realizarse mediante

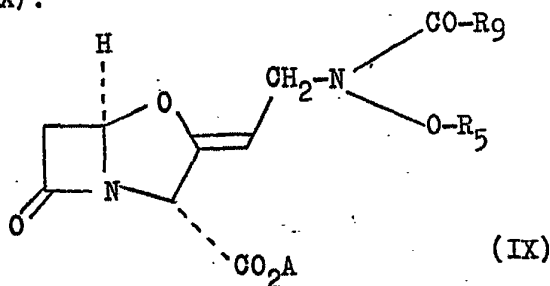
1 resinas insolubles débilmente básicas como IR 45 (OH) o Amberlyst A o similares.

5 Las sales y ésteres del compuesto de fórmula (VIII) se consideran predominantemente como intermediarios en la preparación del compuesto de fórmula (VIII) propiamente dicho. En general, estos compuestos se forman y se hacen reaccionar después in situ, por ejemplo por neutralización o desesterificación.

10 Las sales básicas del compuesto de fórmula (VIII) son menos preferidas debido a su menor estabilidad.

Los ésteres del compuesto de fórmula (VIII) están generalmente salificados, por ejemplo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, como clorhídrico, acético o similares.

15 Otro grupo adecuado de compuestos de esta invención, útil en la preparación de los compuestos de fórmula (V), es el de fórmula (IX):



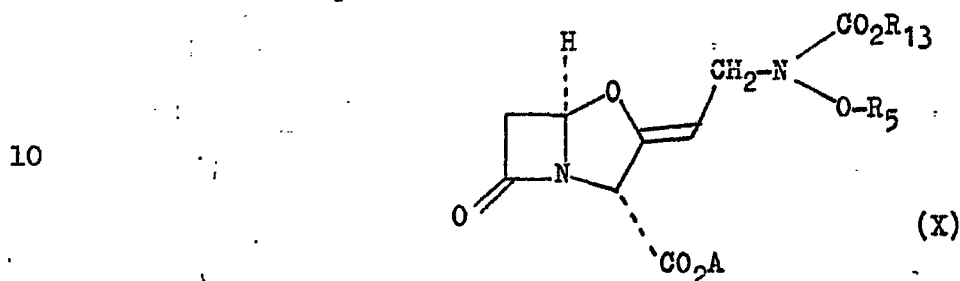
25 donde R9 es el definido en relación con la fórmula (III) y R5 y A son los definidos en relación con la fórmula (II).

Los significados adecuados para R9 en relación con

1 la fórmula (IX) son los citados en relación con la fórmula (III).

Los significados adecuados de R_5 en relación con la fórmula (IX) incluyen los citados específicamente en relación con la fórmula (II).

Otro grupo adecuado de intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (VIII) es el de fórmula (X):



donde A y R_5 son los definidos en relación con la fórmula (II) y R_{13} es un grupo bencilo o bencilo sustituido.

15 En el caso más adecuado, R_{13} es un grupo bencilo.

En el caso más adecuado, R_5 es un grupo específicamente citado en relación con la fórmula (II).

Los compuestos de fórmulas (II)-(VI) y (IX) y (X) donde CO_2A representa un grupo ácido carboxílico o una sal del mismo constituyen un aspecto preferido de esta invención. Una parte especialmente adecuada de este aspecto es la proporcionada por la sales farmacéuticamente aceptables dentro de las fórmulas (II)-(VI) y (IX) y (X). Estas sales incluyen las de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio

20

25 y otras sales que contienen cationes no tóxicos. Las sales

1 de sodio y potasio son especialmente adecuadas. Estas sales
pueden emplearse en las composiciones administrables por
vía oral de esta invención. Ciertas sales como las sales
sódicas también pueden emplearse en las composiciones inyec-
5 tables de esta invención. Las sales de litio de los compues-
tos de fórmulas (II)-(VI) y (IX) y (X) son útiles como inter-
mediarios en la formación de otras sales como las de sodio,
potasio y calcio por intercambio de ion.

Los compuestos de fórmulas (II)-(VI) y (IX) y (X) donde
10 CO_2A representa un éster de ácido carboxílico constituyen
otro aspecto favorecido de esta invención. Además de su
empleo en las composiciones de esta invención, los ésteres
también son útiles intermediarios que conducen al correspon-
diente compuesto de fórmulas (II)-(VI) y (IX) y (X) donde
15 CO_2A es un grupo ácido carboxílico o una sal del mismo. Son
ésteres especialmente adecuados de los compuestos de fórmu-
las (II)-(VI) y (IX) y (X) aquéllos donde el grupo A es
un grupo de fórmula A_1 o CHA_2A_3 , donde A_1 es un grupo alqui-
lo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con
20 un grupo alcoxi o aciloxi de 1 a 7 átomos de carbono; A_2
es un grupo alqueno de hasta 5 átomos de carbono o un
grupo fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro,
bromo, nitro o alquilo o alcoxi de hasta 4 átomos de car-
bono y A_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de
25 hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente

1 sustituido con flúor, cloro, bromo, nitro o alquilo o alco-
xilo de hasta 4 átomos de carbono.

Ciertos grupos A_1 preferidos son los grupos metilo,
metoximetilo, acetoximetilo, acetoxietilo, ftalidilo, etc-
5 xicarboniloximetilo, α -etoxicarboniloxietilo y similares.

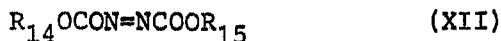
Ciertos grupos A_2 preferidos incluyen los grupos fe-
nilo y 4-metoxifenilo. Otro grupo A_2 preferido es el grupo
p-nitrobencilo. Un radical A_3 especialmente preferido es el
átomo de hidrógeno.

10 Esta invención también proporciona un procedimiento
para la preparación de los compuestos de fórmula (II) defi-
nidos anteriormente, cuyo procedimiento consiste en hacer
reaccionar (a) un éster de ácido clavulánico; (b) un compues-
to de fórmula (XI):

15

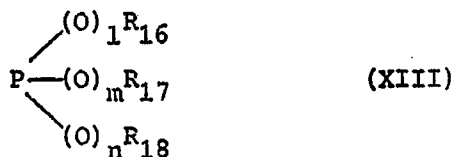


donde R_1^1 es un grupo R_1 como el definido en relación con
la fórmula (II) con exclusión del átomo de hidrógeno y R_2^1
20 es un grupo R_2 como el definido en relación con la fórmula
(II) con exclusión del átomo de hidrógeno; (c) un compuesto
de fórmula (XII):



25 donde R_{14} y R_{15} son independientemente alquilo inferior,
alquil(inferior)arilo o arilo; y (d) un compuesto de fór-

1 mula (XIII):



5 donde l, m y n son independientemente 0 o 1 y R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son cada uno de ellos independientemente un grupo alquilo inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; y después, si se desea, realizar una o más de las siguientes etapas opcionales:

10 (a) convertir un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es un grupo arilmetiloxicarbonilo, en un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es un átomo de hidrógeno, por hidrogenación;

15 (b) convertir un compuesto de fórmula (II), donde R₂ es un grupo arilmetiloxicarbonilo, en un compuesto de fórmula (II) donde R₂ es un átomo de hidrógeno, por hidrogenación;

(c) convertir un éster en un grupo ácido carboxílico libre o salificado;

20 (d) convertir un grupo ácido carboxílico libre o salificado en un éster.

25 Los compuestos adecuados de fórmula (XIII) incluyen aquellos donde los grupos R₁₆, R₁₇ y R₁₈ están seleccionados entre grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, bencilo, fenilo y metoxifenilo. Generalmente es conveniente que R₁₆,

1 R_{17} y R_{18} representen todos ellos el mismo radical.

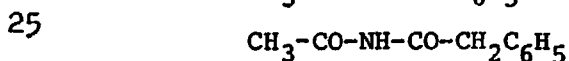
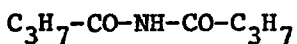
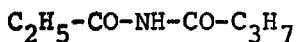
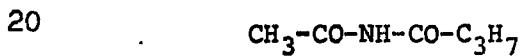
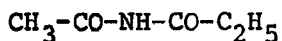
Los compuestos preferidos de fórmula (XIII) incluyen las triarilfosfinas y los fosfitos de trialquilo.

5 Son compuestos especialmente adecuados de fórmula (XIII) la trifenilfosfina, el fosfito de trimetilo y el fosfito de trietilo. Otro compuesto especialmente adecuado de fórmula (XIII) es la tri-p-metoxifenilfosfina.

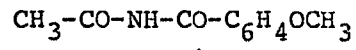
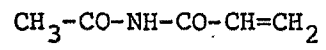
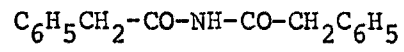
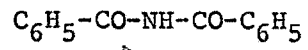
10 Los compuestos adecuados de fórmula (XII) incluyen aquéllos donde R_{14} y R_{15} están seleccionados independientemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, bencilo y grupos similares. Generalmente conviene que R_{14} y R_{15} representen el mismo radical.

15 Son compuestos especialmente adecuados de fórmula (XII) aquéllos donde R_{14} y R_{15} representan cada uno de ellos un grupo etilo o t-butilo.

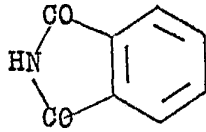
Los compuestos adecuados de fórmula (XI) pueden seleccionarse entre los siguientes:



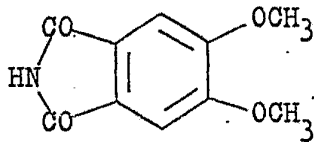
1



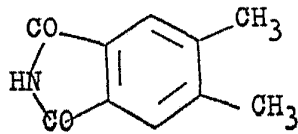
5



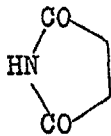
10



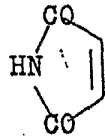
15



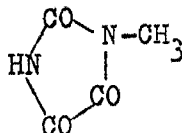
20



25

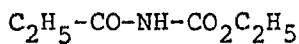
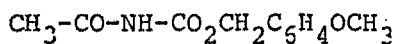
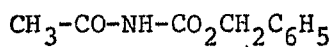
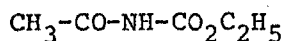


1

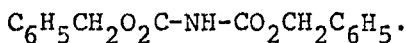
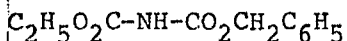
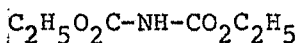
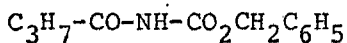
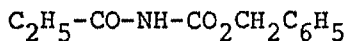


5

Otros compuestos adecuados de fórmula (XI) pueden estar seleccionados entre los siguientes:



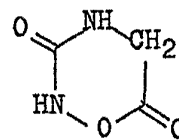
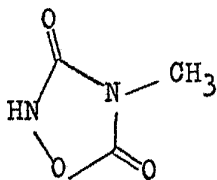
10



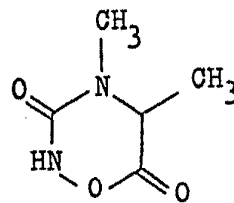
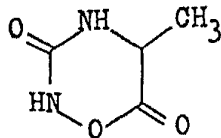
15

Todavía otros compuestos adecuados de fórmula (XI) pueden estar seleccionados entre:

20



25



1 el clavulanato de bencilo.

En general, en el procedimiento de esta invención se emplean cantidades aproximadamente equimoleculares de las cuatro sustancias reaccionantes.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte. El disolvente empleado debe ser aprótico y no reactivo frente a los reactivos implicados. Los disolventes adecuados son tetrahidrofurano (un disolvente preferido), dioxano, acetato de etilo y similares. Otros disolventes son
10 el 1,2-dimetoxietano y el benceno.

Más adecuadamente, el procedimiento de esta invención se lleva a cabo en un disolvente aromático inerte tal como un benceno opcionalmente sustituido.

15 Entre los disolventes especialmente adecuados para el procedimiento de esta invención se encuentran el benceno y el tolueno.

Un disolvente preferido para uso en el procedimiento de esta invención es el benceno. El uso de benceno como disolvente ha conducido a mayores rendimientos del producto de con-
20 densación.

Otros disolventes aromáticos son clorobenceno, fluorobenceno, metoxibenceno, bromobenceno, dimetilbenceno y similares.

25 Los disolventes aromáticos inertes anteriores son especialmente adecuados para uso con compuestos de fórmula (XI)

1 donde R_1^1 y R_2^1 son grupos COOR_1^2 y COOR_2^2 , donde COOR_1^2 y COOR_2^2 son grupos comprendidos dentro de las definiciones de R^1 y R^2 . En el caso más adecuado, R_1^2 y R_2^2 son grupos arilo.

5 La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -60°C y $+100^\circ\text{C}$ y más habitualmente entre 5 y 50°C aproximadamente, por ejemplo alrededor de la temperatura ambiente (tal como alrededor de 12 a 25°C).

10 Frecuentemente conviene agregar una solución del compuesto de fórmula (XII) a una solución agitada de las otras tres sustancias reaccionantes.

15 En las reacciones que utilizan un compuesto de fórmula (XIII) donde l , m y n son todos ellos 0 , la reacción es generalmente completa dentro de un corto periodo de tiempo después de la adición de compuesto de fórmula (XII), por ejemplo normalmente dentro de las 2 horas, habitualmente dentro de los 30 minutos siguientes y con frecuencia prácticamente de forma inmediata. Para las reacciones que utilizan un compuesto de fórmula (XIII) donde l , m y n son cada uno de ellos 1 , se requieren tiempos de reacción más prolongados, por ejemplo hasta de 24 horas.

20 Una vez que la reacción es completa (por ejemplo a juzgar por la desaparición del éster clavulánico por cromatografía en capa fina), el éster producido deseado puede
25

- 1 obtenerse por evaporación del disolvente. El sólido o aceite resultante puede purificarse cromatográficamente si se desea pero también puede triturarse bajo un disolvente orgánico como éter dietílico para favorecer la cristalización.
- 5 Cuando la forma oxidada del compuesto de fórmula (XIII) empleado es soluble en agua, por ejemplo fosfito de trimetilo o fosfito de trietilo oxidado, la mezcla de reacción puede lavarse ventajosamente con agua como parte del sistema de purificación.
- 10 Cuando se forman de esta manera, los compuestos de fórmula (II) donde CO_2A es un grupo éster pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde CO_2A es un grupo ácido carboxílico o una sal del mismo, por hidrólisis o hidrogenolisis.
- 15 Para los compuestos de fórmula (II) donde R_1 y/o R_2 son grupos hidrogenolizables (como benciloxicarbonilo o grupos similares), el método de formación del ácido libre o salificado consistirá normalmente en la hidrólisis básica suave si se desea que el grupo R_1 y/o R_2 hidrogenolizable se mantenga en el compuesto de fórmula (II).
- 20 Los métodos adecuados de hidrólisis de los ésteres de fórmula (II) son la hidrólisis básica suave en solución acuosa. La reacción puede efectuarse manteniendo el éster a un pH de 7,5 a 9,5 hasta que la hidrólisis es completa.
- 25 En el caso más adecuado, se emplea en este procedimiento un

1 éster fácilmente hidrolizable como el éster metoximetí-
lico. El pH puede mantenerse dentro de los límites deseados
en un pehachistatímetro mediante la adición de una solución
de una base como LiOH, NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃ o simila-
5 res, a una velocidad que evite la acumulación de un exceso
de base que produciría un aumento inaceptable del pH o me-
diante el uso de una suspensión de Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, MgO,
MgCO₃ o similares, finamente divididos. Otras bases que pue-
den emplearse para la hidrólisis son el Ba(OH)₂, Sr(OH)₂ y
10 similares.

Los métodos adecuados de hidrogenolisis de los éste-
res de fórmula (II) incluyen la hidrogenación en presencia
de un catalizador de metal de transición. Los ésteres hidro-
genolizables adecuados son aquéllos de fórmula (II) donde
15 CO₂A es un grupo de fórmula CO₂CHA₂A₃ como el definido ante-
riormente y entre éstos son especialmente adecuados los és-
teres bencílico y p-metoxibencílico. La presión de hidróge-
no empleada en la reacción puede ser baja, media o alta,
pero en general se prefiere una presión de hidrógeno apro-
20 ximadamente igual o ligeramente superior a la atmosférica.
El catalizador de metal de transición empleado es preferi-
blemente paladio, por ejemplo paladio en carbón activo,
paladio en sulfato bórico, paladio en carbonato cálcico o
similares. La hidrogenación puede efectuarse en cualquier
25 disolvente conveniente en que sea soluble el éster, como te-

1 trahidrofurano o similares. Si esta hidrogenación se rea-
liza en presencia de una base, entonces se obtiene una
sal de fórmula (II). Las bases adecuadas son NaHCO_3 , KHCO_3 ,
 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , LiHCO_3 , $\text{NH}_4\text{OCOCH}_3$, $\text{Mg}(\text{OCOCH}_3)_2$,
5 $\text{Mg}(\text{OCOH})_2$ y similares. Si no hay base presente, la hidroge-
nación conduce a la preparación de un ácido de fórmula (II)
que después puede ser neutralizado si se desea para formar
una sal. Las bases adecuadas que pueden utilizarse para
neutralizar los ácidos de fórmula (II) son LiOH , NaOH ,
10 NaHCO_3 , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, MgO , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, NH_4OH , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
y similares.

Las sales de litio de fórmula (II) se preparan con
más facilidad en forma cristalina pura que otras sales de fór-
mula (II). Por lo tanto, con frecuencia es conveniente for-
15 mar primero la sal de litio y después convertirla en otra
sal por cambio de ion, por ejemplo haciendo pasar una solu-
ción de la sal de litio por un lecho de una resina cambia-
dora de catión en la forma sódica, potásica, cálcica, amó-
nica o similar. Las resinas cambiadoras de catión adecuadas
20 incluyen el Amberlite IR-120 y resinas equivalentes.

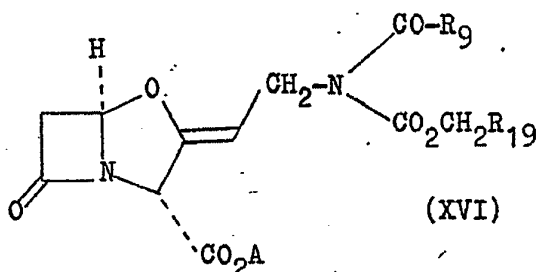
Las sales cristalinas de fórmula (II) pueden estar
hidratadas.

El ácido libre salificado de fórmula (II) puede con-
vertirse en ésteres de fórmula (II) por métodos convencio-
25 nales, por ejemplo por reacción con un haluro reactivo en

1 solución en dimetilformamida o un disolvente similar. Los
ésteres pueden prepararse análogamente por reacción en un
disolvente inerte de un ácido de fórmula (II) con un com-
puesto diazo o con un alcohol, en presencia de un agente
5 promotor de la condensación como dicitclohexilcarbodiimida.

Esta invención también proporciona un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula (V) como
el definido anteriormente, cuyo procedimiento consiste en
hidrogenar un compuesto de fórmula (XVI):

10



(XVI)

15

donde A y R₉ son los definidos en relación con la fórmula
(V) y R₁₉ es un grupo arilo y después, si se desea, conver-
tir el grupo éster en un grupo ácido carboxílico libre o
salificado o, si se desea, convertir un ácido o una sal
en el éster.

20

Convenientemente R₁₉ es un grupo fenilo.

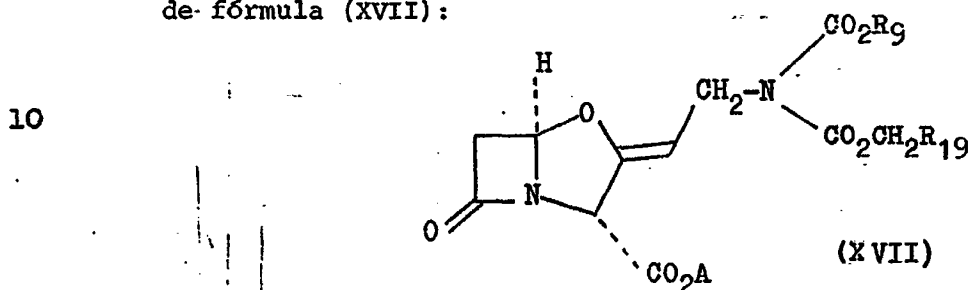
La hidrogenación puede realizarse como se ha descri-
to anteriormente para separar los ésteres bencílico o éste-
res hidrogenolizables similares.

25

Si el compuesto de fórmula (XVI) es un éster que se
separa por hidrogenación, entonces la escisión del grupo

1 éster puede producirse al mismo tiempo que la sustitución
del grupo $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{R}_{19}$. Si se requiere un éster hidrogenoliza-
ble de fórmula (V), éste puede prepararse a partir del co-
rrespondiente ácido o sal de forma convencional.

5 Esta invención proporciona además un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) defini-
do anteriormente, que consiste en hidrogenar un compuesto
de fórmula (XVII):



15 donde A y R_9 son los definidos en relación con la fórmula
(VI) y R_{19} es un grupo arilo y después, si se desea, conver-
tir un grupo éster en un grupo ácido carboxílico libre o
salificado o, si se desea, convertir un grupo ácido carboxí-
lico libre o salificado en un éster.

 Convenientemente R_{19} es un grupo fenilo.

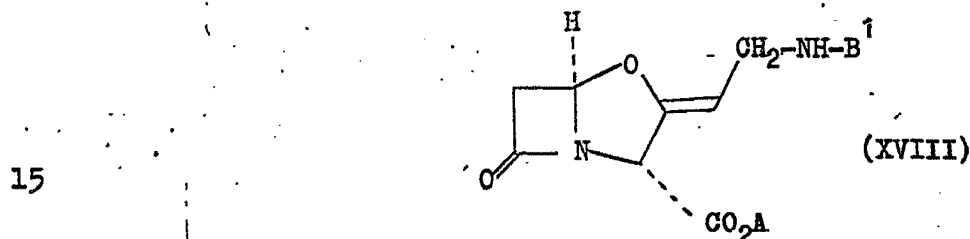
20 La hidrogenación puede realizarse como se ha descrito
anteriormente para separar los ésteres bencílico o ésteres
hidrogenolizables similares.

25 Si el compuesto de fórmula (XVII) es un compuesto don-
de CO_2R_9 es un grupo hidrogenolizable como $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{R}_{19}$, es
necesario controlar cuidadosamente la absorción de hidró-

1 geno para garantizar que el compuesto de fórmula (VI) no
se convierte directamente en un compuesto de fórmula (VII).
Generalmente es una reacción inconveniente ya que se obtie-
ne una mezcla de productos.

5 Los ésteres hidrogenolizables de los compuestos de
fórmula (VI) pueden prepararse a partir de los correspon-
dientes ácidos o sales como se ha indicado anteriormente.

En otro aspecto, esta invención proporciona un proce-
dimiento para la preparación de un compuesto de fórmula
10 (VII) como el definido anteriormente, que consiste en hidro-
genar un éster de un compuesto de fórmula (XVIII):



20 donde B¹ es un grupo que por hidrogenación es sustituido por
un átomo de hidrógeno y A es el definido en relación con
la fórmula (VII) y después, si se desea, convertir un gru-
po éster en un grupo ácido carboxílico libre o salificado
o, si se desea, convertir un grupo ácido carboxílico libre
o salificado en un éster.

25 Preferiblemente, B¹ es un grupo CO₂CH₂R₁₉, donde R₁₉
es un grupo arilo. Convenientemente, R₁₉ es un grupo fenilo.

La hidrogenación puede realizarse como se ha descrito

1 anteriormente para la escisión del éster bencílico o ésteres hidrogenolizables o similares.

5 En general, el compuesto de fórmula (XVIII) se produce in situ por hidrogenación de un compuesto de fórmula (XVII) donde CO_2R_9 y $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{R}_{19}$ son ambos grupos hidrogenolizables, de manera que el compuesto de fórmula (XVIII) tiene solamente una existencia transitoria.

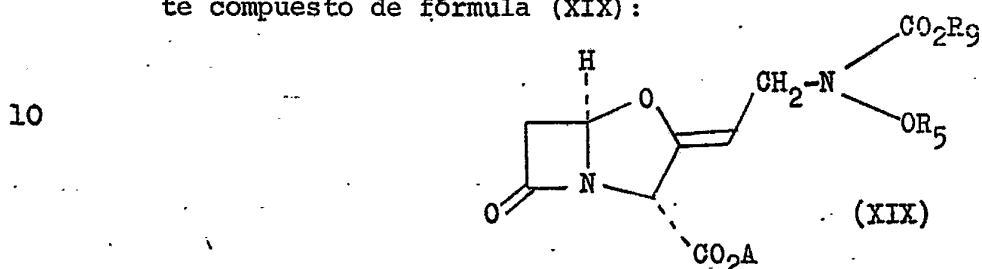
10 En general, no es necesario aislar un compuesto de fórmula (XVIII) pero si se desea puede hacerse así. Una forma adecuada de preparación de un compuesto de fórmula (XVIII) consiste en hidrogenar un compuesto de fórmula (XVII) donde CO_2R_9 es un grupo hidrogenolizable como $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o similar, en presencia de un catalizador relativamente débil como paladio en sulfato bórico. El control
15 cuidadoso de la reacción indica que la absorción inicial de hidrógeno es rápida y después se hace más lenta muy pronto. La rápida absorción inicial se cree debida a la hidrogenación del primer grupo hidrogenolizable del átomo de nitrógeno. Interrumpiendo la reacción en este punto, se obtiene
20 el compuesto deseado de fórmula (XVIII). Si el compuesto de fórmula (XVIII) es un éster hidrogenolizable, entonces la hidrogenación continuada conduce a la preparación del correspondiente ácido de fórmula (XVIII) que puede ser neutralizado para formar una sal de forma convencional.

25 Los compuestos de fórmula (V) anteriormente definidos

1 también pueden prepararse por hidrogenación del correspondiente compuesto de fórmula (IX) antes definido.

5 Esta reacción de hidrogenación también puede llevarse a cabo como se ha descrito para la hidrogenación de los compuestos de fórmula (XVI).

Los compuestos de fórmula (VI) antes definidos también pueden prepararse por hidrogenación del correspondiente compuesto de fórmula (XIX):



15 donde A, R₅ y R₉ son los definidos en relación con la fórmula (IX).

Esta reacción de hidrogenación también puede efectuarse como se ha descrito para la hidrogenación de los compuestos de fórmula (XVI).

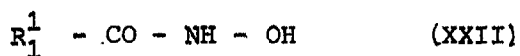
20 Los intermediarios de fórmula (XI) pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo (a) por acilación de un compuesto amínico o (b) por reacción de un compuesto de fórmula (XX):



con un alcohol de fórmula (XXI):

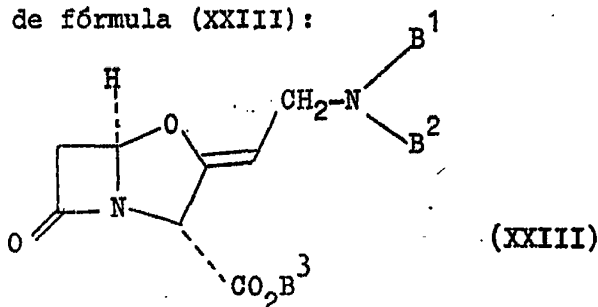


1 donde R_1^1 es un grupo dentro de la definición de R_1 en re-
lación con la fórmula (XI) distinto del átomo de hidrógeno
y R_2^1 es el definido en relación con la fórmula (XI). {Véase
Tetrahedron Letters, vol. 13, 1279-1282 (1972)} o por
5 otros métodos convencionales como (c) sulfonilación de un
compuesto de fórmula (XXII):



donde R_1^1 es el definido en relación con la fórmula (XI).

10 Un procedimiento especialmente preferido de esta in-
vención comprende la hidrogenación en un disolvente orgáni-
co de un compuesto de fórmula (XXIII):



15

donde B^1 , B^2 y B^3 son grupos que por hidrogenación son
sustituídos por átomos de hidrógeno; y después recuperación
del compuesto zwitteriónico cristalino de fórmula (VIII) des-
20 crito anteriormente a partir de la mezcla de reacción.

Este procedimiento puede llevarse a cabo en las con-
diciones antes descritas como adecuadas para la hidrogena-
ción del éster bencílico o de los ésteres bencílicos susti-
tuídos de fórmula (II).

25

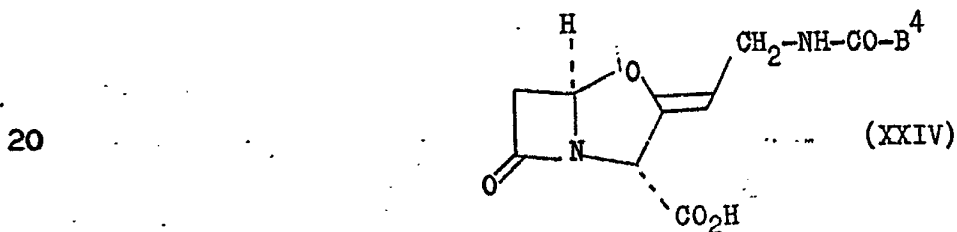
En general no se prefieren los catalizadores que con-

1 tienen carbón activo y especialmente altas proporciones del mismo, debido a la adsorción del zwitterión sobre el carbón.

5 El material cristalino puede obtenerse de la mezcla de reacción separando el catalizador (por ejemplo por filtración) de la solución y después separando gradualmente el disolvente, (por ejemplo por evaporación) hasta que comienza la cristalización y más tarde filtrando los cristales o agregando cuidadosamente un disolvente menos polar hasta que se obtienen cristales.

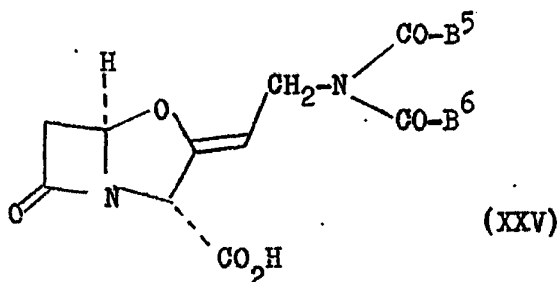
10 Otro método adecuado de obtención de ácido 9-aminodesoxiclavulánico zwitteriónico cristalino de buena calidad consiste en recrystalizar en acetonitrilo húmedo o en un sistema disolvente equivalente como acetona húmeda, etanol, isopropanol o similares.

15 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una sal de un compuesto de fórmula (XXIV):



25 donde B⁴ es un grupo R⁹ u OR⁹, opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo salificado, cuyo procedimiento comprende la hidrólisis básica de una sal de un compuesto de fórmula (XXV):

1



5

donde B⁵ es un grupo R⁹ u OR⁹, R⁶ es un grupo R⁹ o B⁵ y B⁶ están unidos para formar un radical cíclico.

Adecuadamente, B⁴ es un grupo R⁹ opcionalmente sustituido, con un grupo carboxilo salificado.

10

Adecuadamente, B⁵ es un grupo arilo.

Adecuadamente, B⁶ es un grupo arilo.

15

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo generalmente en una solución acuosa a la que se agrega una base a una velocidad suficiente para mantener el pH en la región de 7,5 a 9,8, por ejemplo alrededor de 9,2 a 9,6. Frecuentemente conviene efectuar la reacción en un pehachiestatímetro.

20

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

Las composiciones de la invención incluyen las formas adaptadas para uso oral, tópico o parenteral y pueden emplearse para el tratamiento de las infecciones en los mamíferos, incluido el hombre.

25

Las formas adecuadas de las composiciones de esta in-

1 vención son tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensio-
nes, soluciones, polvos reconstituíbles y formas estériles
adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones
pueden contener materiales farmacéuticamente aceptables
5 convencionales como diluyentes, ligantes, colorantes, aroma-
tizantes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuer-
do con la práctica farmacéutica convencional, en la forma
conocida por los expertos en el campo de la formulación
de antibióticos.

10 Las composiciones inyectables o infusibles de las sales
de un compuesto de fórmula (II) son especialmente adecuadas
ya que pueden producirse altos niveles en tejidos de un
compuesto de fórmula (II) después de la administración por
inyección o infusión. Así, un aspecto de composición prefe-
15 rido de esta invención comprendé una sal de un compuesto
de fórmula (II) en forma estéril.

 Las dosis unitarias que comprenden un compuesto de
fórmula (II) o una sal o éster del mismo adecuadas para admi-
nistración oral constituyen otro aspecto de composición
20 preferido de esta invención.

 El compuesto de fórmula (II) o su sal o éster puede
encontrarse en la composición como único agente terapéutico
o puede encontrarse junto con otros agentes terapéuticos
como antibióticos de β -lactama. Los antibióticos de β -lactama
25 adecuados para su inclusión en las composiciones de esta inven

1 ción son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbe-
nicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina,
epicilina, ticarcilina, ciclacilina, cefatrizina, pirbeni-
5 cilina, α -sulfoniloxibencilpenicilina, cefaloridina, cefalo-
tina, cefazolina, cefalexina, cefacetrilo, nafato de cefa-
mandol, cefapirina, cefradina, 4-hidroxicefalexina, cefapa-
rol, cefaloglicina y otra penicilinas y cefalosporinas muy
conocidas o prodrogas de las mismas, como hetacilina, meta-
ampicilina, 4-acetoxiampicilina, los ésteres acetoximetfíli-
10 cos, etoxicarboniloximetfílicos, pivaloiloiloximetfílicos o fta-
lidfílicos de bencilpenicilina o de ampicilina o los α -ésteres
fenfílicos o indanfílicos de carbenicilina o de ticarcilina
o similares. Estos compuestos se emplean frecuentemente en
forma de una sal o hidrato.

15 Naturalmente, si la penicilina o cefalosporina presen-
te en la composición no es adecuada para administración
oral, entonces la composición debe adaptarse a la adminis-
tración parenteral.

20 Cuando se encuentra junto con una cefalosporina o pe-
nicilina, la relación de un compuesto de fórmula (II) o de
su sal o éster presente al otro agente antibacteriano puede
variar dentro de amplios límites, por ejemplo de 3:1 a 1:10
y ventajosamente puede ser de 1:1 a 1:8, por ejemplo 1:2,
1:3, 1:4, 1:5 o 1:6.

25 La cantidad total de compuesto de fórmula (II) en cual-

1 quier forma de 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.

5 Las composiciones de esta invención pueden utilizar-
se para el tratamiento de infecciones del tracto respira-
torio, tracto urinario y tejidos blandos y de la mastitis
en el ganado vacuno, entre otras.

10 Normalmente, se administran de 50 a 1000 mg de los
compuestos de esta invención cada día de tratamiento, pero
habitualmente se administran de 100 a 750 mg de los compues-
tos de esta invención al día, por ejemplo en una a seis do-
sis y más habitualmente en dos a cuatro dosis.

15 La penicilina o cefalosporina de las composiciones
sinérgicas de esta invención se encuentran normalmente en
una proporción aproximadamente igual a la utilizada conven-
cionalmente.

20 Las composiciones especialmente preferidas de esta
invención contienen de 150 a 1000 mg de amoxicilina, ampi-
cilina o una prodroga de las mismas y de 25 a 500 mg de
un compuesto de fórmula (II) o de un éster del mismo y
más adecuadamente de 200 a 750 mg de amoxicilina o una sal
de la misma y de 50 a 250 mg de un compuesto de fórmula (II).

25 Ciertas composiciones preferidas de esta invención
contienen trihidrato de amoxicilina o una sal farmacéutica-
mente aceptable de amoxicilina.

1 Los materiales presentes en estas composiciones pueden
ser hidratados si es necesario, por ejemplo puede emplearse
trihidrato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina. Los
pesos de los antibióticos en estas composiciones se expre-
5 san sobre la base del antibiótico teóricamente disponible
en la composición y no sobre la base del peso de la pro-
droga.

 Son composiciones muy preferidas de esta invención
las que contienen el compuesto de fórmula (VIII), especial-
10 mente cuando es de gran pureza y se encuentra en forma cris-
talina.

 Las penicilinas adecuadas para su inclusión en las com-
posiciones administrables por vía oral de esta invención,
junto con el compuesto de fórmula (VIII), son la bencilpeni-
15 cilina, fenoximetilpenicilina, propicilina, amoxicilina,
ampicilina, epicilina, ciclacilina y otras penicilinas acti-
vas por vía oral y sus sales y ésteres hidrolizables in vivo
así como los aductos de aldehidos y cetonas de las penicilinas
que contienen una cadena lateral α -aminoacilamido y sus sa-
20 les. Los ésteres hidrolizables in vivo de la penicilina ade-
cuados son los ésteres acetoximetílico, pivaloiloioximetílico,
 α -etoxicarboniloxiético y fatalidílico de la ampicilina o
de la amoxicilina o los α -ésteres fenílico, tolfílico e inda-
nílico de la carbenicilina y de la ticarcilina y sales de los
25 mismos.

1 Los aductos de aldehidos y cetonas adecuados de las
penicilinas que contienen una cadena lateral 6 α -aminoacil-
amido incluyen los aductos de formaldehido y acetona de
metampicilina y hetacilina y sus sales. Las penicilinas
5 adecuadas para su inclusión en las composiciones administra-
bles por inyección o infusión junto con el compuesto de fór-
mula (VIII) incluyen las sales aceptables de bencilpenicili-
na, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, propicilina, ampi-
cilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina y
10 otras penicilinas conocidas como pirbenicilina, azlocilina,
mezlocilina o similares.

 Las cefalosporinas adecuadas para su inclusión en las
composiciones administrables por vía oral de esta invención
junto con el compuesto de fórmula (VIII) incluyen la cefa-
15 lexina, cefradina, cefaloglicina, cefaparol y sus sales y
otras cefalosporinas conocidas y sus sales y los ésteres
hidrolizables in vivo y los aductos de aldehidos y cetonas
de las cefalosporinas que contienen una cadena lateral 7 α -ami-
noacilamido y sus sales. Las cefalosporinas adecuadas para
20 su inclusión en las composiciones inyectables o infusibles
de esta invención junto con el compuesto de fórmula (VIII)
incluyen las sales de cefaloridina, cefalotina, cefazolina,
cefalexina, cefacetrilo, cefamandol, cefapirina, cefradina,
cefaloglicina, cefatricina y otras cefalosporinas conocidas.

25 Cuando se encuentra en una composición farmacéutica

1 junto con una penicilina o cefalosporina, la relación ponderal de compuesto de fórmula (VIII) presente a penicilina o cefalosporina presente puede ser la indicada anteriormente para los compuestos de fórmula (II).

5 Son composiciones especialmente preferidas de esta invención las que contienen de 150 a 1000 mg de amoxicilina, ampicilina o un éster hidrolizable in vivo o un aducto de aldehidos o cetonas de las mismas o una sal de las mismas y de 50 a 500 mg de un compuesto de fórmula (VIII) y un
10 vehículo farmacéuticamente aceptable.

 En el caso más adecuado, estas composiciones contienen de 200 a 500 mg de amoxicilina o de una sal de la misma o de ampicilina o de una sal de la misma.

15 Más adecuadamente, estas composiciones contienen de 50 a 250 mg del compuesto de fórmula (VIII).

 Los materiales presentes en estas composiciones pueden estar hidratados. Así, la ampicilina puede encontrarse como trihidrato de ampicilina y la amoxicilina puede encontrarse como trihidrato de amoxicilina, por ejemplo en las formas
20 administrables por vía oral.

 Son sales especialmente adecuadas para uso en estas composiciones inyectables la ampicilina sódica y la amoxicilina sódica.

25 Los pesos de los antibióticos en estas composiciones se expresan sobre la base del equivalente al antibiótico li-

1 bre puro presente.

Ciertas dosis orales especialmente preferidas de acuerdo con esta invención incluyen las formulaciones en tabletas o cápsulas que contiene los siguientes pesos aproximados:

5

<u>Trihidrato de amoxicilina equivalente a amoxicilina</u>	<u>Acido 9-aminodesoxi- clavulánico</u>
250 mg	50 mg
250 mg	62,5 mg
250 mg	80 mg
250 mg	125 mg
250 mg	250 mg
500 mg	62,5 mg
500 mg	100 mg
500 mg	125 mg
500 mg	165 mg
500 mg	250 mg

10

15

Estas dosis se administran generalmente tres veces al día.

20

Otras dosis orales preferidas de acuerdo con esta invención son las formulaciones en tabletas o cápsulas como las descritas anteriormente en las que el trihidrato de amoxicilina es sustituido por un peso igual de trihidrato de ampicilina. Estas dosis generalmente se administran

25

cuatro veces al día.

1 Las composiciones anteriores pueden utilizarse para
el tratamiento de infecciones del tracto urinario, tracto
respiratorio, tejidos blandos y similares, por ejemplo cuan
do la infección es debida a cepas de Staphylococcus aureus,
5 Haemophilas influenzae, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes,
Proteus esp. Neisseria gonorrhoea y similares. Una aplica-
ción particular de estas composiciones es en el tratamiento
de la bronquitis, pulmonía y similares.

10 Todavía otras composiciones especialmente adecuadas
de esta invención son las que contienen carbenicilina, ticar-
cilina o sus prodrogas. Así, ciertas composiciones inyecta-
bles preferidas de esta invención contienen sales de carbe-
nicilina o ticarcilina, por ejemplo carbenicilina disódica
o ticarcilina disódica y ácido 9-aminodesoxiclavulánico. Aná
15 logamente, ciertas composiciones preferidas administrables
por vía oral incluyen una sal de un éster hidrolizable
in vivo de carbenicilina o de ticarcilina, por ejemplo la
sal sódica del α -éster fenílico de carbenicilina o la sal
sódica de un α -éster alquil(inferior)fenílico de carbeni-
20 cilina o de ticarcilina y ácido 9-aminodesoxiclavulánico.

Las composiciones anteriores pueden emplearse para
tratar las infecciones del tracto urinario, por ejemplo las
causadas por bacterias Gram-negativas como Escherichia coli,
Klebsiella aerogenes, Proteus esp., Neisseria gonorrhoea o
25 Pseudomonas aeruginosa.

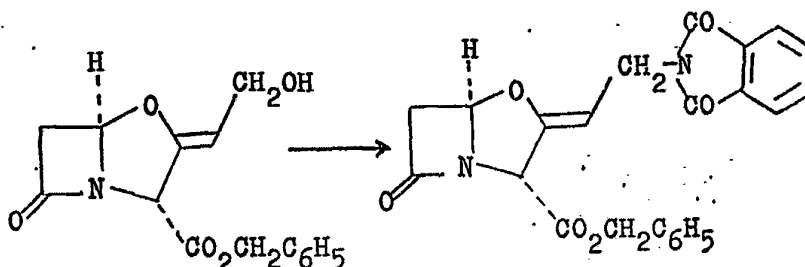
1

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención:

EJEMPLO 1

9-N-Ftalimidódexosiclavulanato de bencilo

5



10

Se agita y se enfría en agua de hielo, a unos 10°C, una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo, 2,8 g de trifenilfosfina y 1,47 g de ftalimida en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden rápidamente y agitando 1,9 ml de azodicarboxilato de dimetilo. La reacción se continúa agitando durante 2 horas a unos 10°C y después se evapora hasta un jarabe a presión reducida y a la temperatura ambiente. El jarabe se diluye con 60 ml de éter y se enfría a 2-3°C durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo se han formado cristales aciculares espumosos que se recogen por filtración y se secan a vacío para dar 2,8 g del producto, p.f. 140°C. Después de lavar con 25 ml de etanol, el producto (1,2 g) presenta un punto de fusión más alto, de 160°C.

15

20

25

IR (suspensión de nujol): 1800, 1770 (w), 1735, 1715 cm⁻¹.

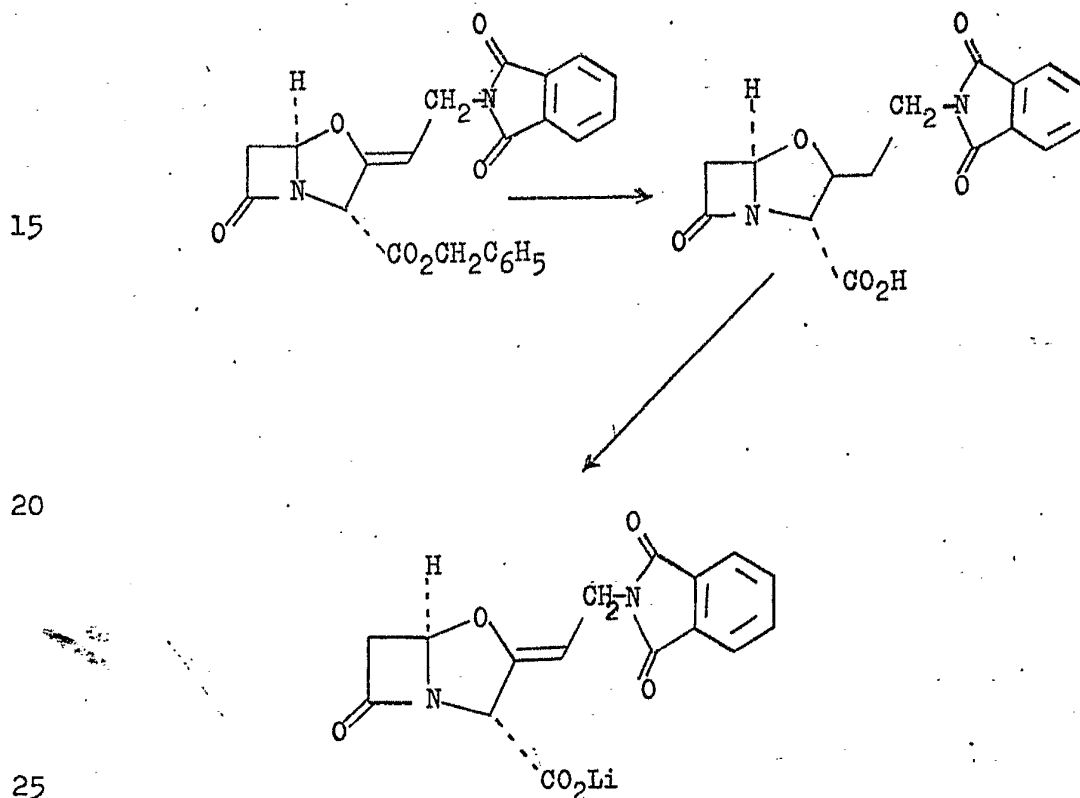
RMN(CDCl₃) δ : 3,03 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,42 (1H,

1 dd, J 2,5 y 17 Hz, 6 α -CH), 4,28 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂),
4,77 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 5,01 (1H, s, 3-CH), 5,11 (2H,
s, PhCH₂), 5,67 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,23 (5H, s, Ph),
7,6-7,9 (4H, m, C₆H₄).

5 Los correspondientes ésteres p-metoxibencílico,
metílico y metoximetílico pueden prepararse sustituyendo
el clavulanato de bencilo por clavulanato de p-metoxibencilo,
clavulanato de metilo o clavulanato de metoximetilo.

EJEMPLO 2

10 9-N-Ftalimidodesoxiclavulanato de litio



1 Se hidrogenan 1,0 g de 9-N-ftalimidódexosiclavulato de bencilo en 40 ml de tetrahidrofurano bidestilado que contiene 0,05 ml de agua sobre paladio al 10 % en carbón (Engelhard 4504), a la temperatura ambiente y a la presión
5 atmosférica, durante 30 minutos. (En este momento, la cromatografía en capa fina indica la presencia de una pequeña cantidad del éster de partida sin reducir). El catalizador se separa por filtración, se vierte el filtrado en 150 ml de agua y se valora hasta pH 7,0 por adición de una solución
10 de hidróxido de litio 1,0M. El material de partida que no ha reaccionado se separa por filtración y se lava con un poco de agua. El filtrado y las aguas de lavado se evaporan a vacío a la temperatura ambiente para formar un sólido cristalino blanco que se tritura con 30 ml de acetona, se
15 filtra, se lava con 10 ml de acetona, 10 ml de diclorometano y finalmente 10 ml de éter para dar 0,5 g del producto. (Se recuperan 0,2 g del éster de partida).

IR (suspensión de nujol): 1785, 1765 (w), 1705, 1630, 1610 cm^{-1} .

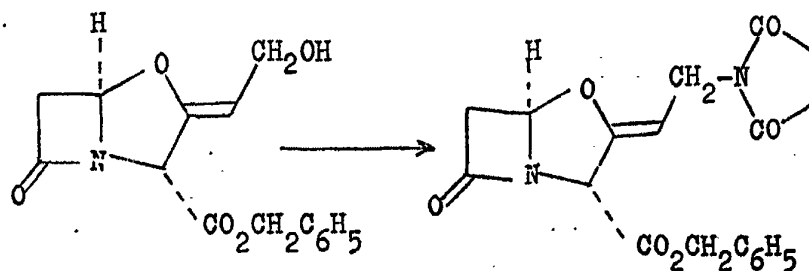
20 RMN (D_2O ; D.S.S. ref.) δ : 3,0 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,53 (1H, dd, J 17 y 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,26 (2H, d, J 6,5 Hz, 9-CH₂) (8-CH parcialmente oscurecido por HOD), 4,90 (1H, s, 3-CH), 5,70 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,74 (4H, s, C₆H₄).

25 (Es posible que este producto sea un hidrato cristalino).

1 Las correspondientes sales de sodio, potasio y calcio también pueden prepararse de esta forma.

EJEMPLO 3

9-N-Succinimidodesoxiclavulanato de bencilo



15 A una solución agitada de 2,89 g de clavulanato de bencilo, 3,14 g de trifenilfosfina y 0,99 g de succinimida en 50 ml de tetrahidrofurano bidestilado a 5°C se añaden 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. La solución roja se agita durante una hora, dejando que la temperatura ascienda hasta la ambiente. Se evapora el disolvente y se añaden 30 ml de ciclohexano-acetato de etilo 3:2. Se filtra la materia insoluble y se lava con un poco del mismo disolvente.

20 El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice, empleando ciclohexano-acetato de etilo (3:2) graduado hasta 1:2. Después de haber eluído el dieno, se recogen las fracciones que contienen el compuesto requerido (detectado por cromatografía en capa fina, rociada con KMnO₄

25

1 0,02M), se combinan y evaporan a presión reducida (residuo total, 2,6 g). Este material solidifica parcialmente. Se tritura con 10 ml de CCl_4 , se enfría a -5°C , se filtra la materia insoluble ($\text{Ph}_3\text{P}\rightarrow\text{O}$) y el filtrado se evapora para
5 dar un aceite amarillo (1 g). Este contiene todavía algo de óxido de trifenilfosfina (alrededor del 20 %) por RMN.

IR (1/f): 1800, 1745, 1700 cm^{-1} .

RMN (CCl_4) δ : 2,53 (4H, s, CH_2CH_2), 3,05 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,50 (1H, dd, J 2,5 y 17 Hz, 6 α -CH), 4,10
10 (2H, d, J 7 Hz, 9- CH_2), 4,68 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,97 (1H, s, 3-CH), 5,16 (2H, s, PhCH_2), 5,68 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH) y 7,33 (5H, s, C_6H_5).

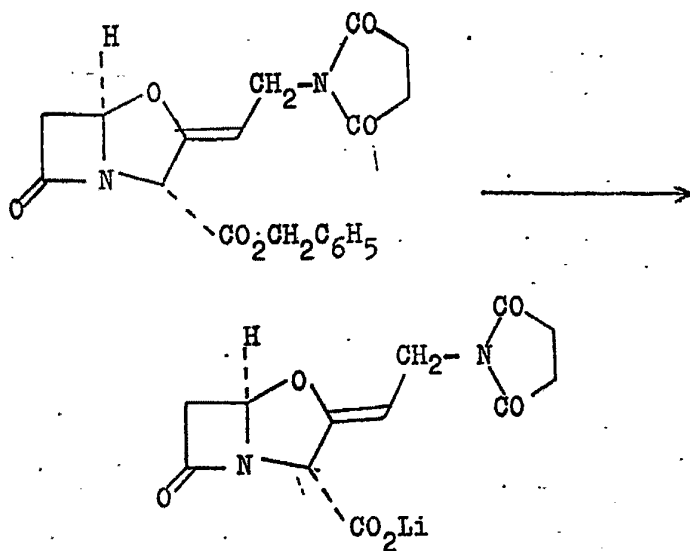
EJEMPLO 4

9-N-Succinimidodesoxiclavulanato de litio

15

20

25



1 Se hidrogenan 1,2 g de N-succinimidodesoxiclavulanato
de bencilo (conteniendo algo de óxido de trifenilfosfina)
en 60 ml de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente y
a la presión atmosférica sobre 0,6 g de paladio al 10 % en
5 carbón, durante 20 minutos. Se separa el catalizador por fil-
tración y se sustituye por otros 0,6 g de catalizador lim-
pio, prosiguiéndose la hidrogenación durante 20 minutos
más. La reacción no es completa, por cromatografía en capa
fina, pero después se elabora para evitar la descomposición.
10 Se filtra el catalizador y el filtrado se diluye con 150 ml
de agua. La solución se valora hasta pH 7,3 con una solu-
ción de hidróxido de litio 1M. El tetrahidrofurano se eva-
pora a presión reducida y la solución acuosa se extrae dos
veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. (Estos ex-
15 tractos se combinan, se secan sobre sulfato sódico y se
evaporan para recuperar todo el material de partida conta-
minado con la mayor parte de la $\text{Ph}_3\text{P}\rightarrow\text{O}$). La capa acuosa se
evapora a sequedad a vacío a la temperatura ambiente. El
residuo se tritura con 75 ml de acetona y el sólido crista-
20 lino resultante se separa por filtración, se lava con aceto-
na y con éter y se seca al aire para dar 0,19 g del pro-
ducto.

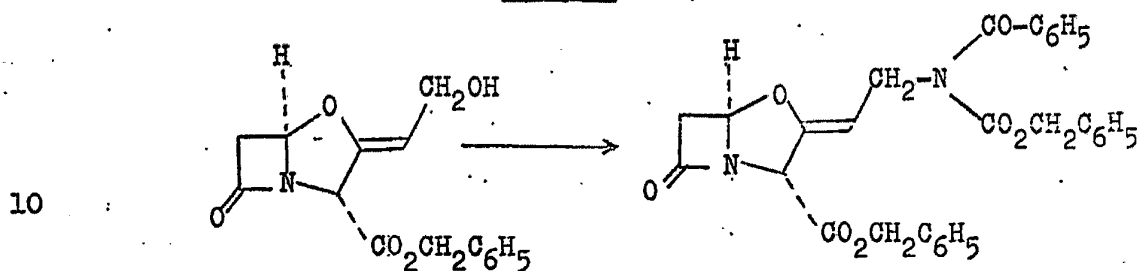
IR (suspensión de nujol): 1785, 1695, 1615 cm^{-1} .

25 RMN(D_2O , $\text{CH}_3\text{CN} = 2,0$ referencia) δ : 2,67 (4H, s,
 CH_2CH_2), 2,99 (1H, d, J 17 Hz, 6 $\beta\text{-CH}$), 3,54 (1H, dd, J 17 y

1 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,09 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), (8-CH oscure-
cido por un pico de HOD a δ 4,6 aproximadamente), 4,82 (1H,
s, 3-CH) y 5,66 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH).

EJEMPLO 5

5 9-(N-Benciloxicarbonil-N-benzoil)aminodesoxiclavulanato de
bencilo



15 A una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo,
2,55 g de N-benzoilcarbamato de bencilo y 3,14 g de trifenil-
fosfina en 50 ml de tetrahidrofurano, agitada y enfriada a
5°C, se añaden 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. Inme-
diatamente después, la cromatografía en capa fina indica
que ya no queda material de partida. El disolvente se se-
para por evaporación a presión reducida y el residuo se
20 tritura con una mezcla de 20 ml de acetato de etilo y 30
ml de ciclohexano. Se desprecia la materia insoluble, se
evapora el filtrado hasta formar una goma y se somete a
cromatografía con cuidadosa elución de gradiente invertido
sobre gel de sílice, empleando acetato de etilo y ciclohexa-
no como eluyente, graduados desde 3:1 hasta 4:1 de ciclo-

25

1 hexano a acetato de etilo. El producto eluye después del
dieno y una pequeña cantidad de un producto que no contiene
 β -lactama. Las fracciones que contienen el producto (por
5 cromatografía en capa fina) se combinan y evaporan para dar
1,4 g de un aceite; también se obtienen 0,4 g de un mate-
rial algo menos puro.

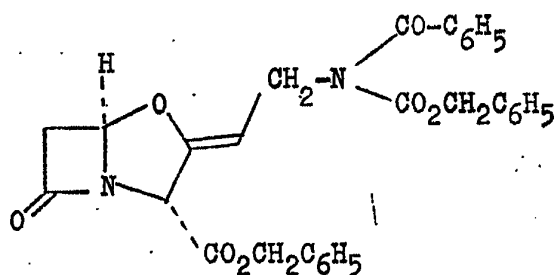
IR (película): 1808, 1748, 1690, (hombro), 1682 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ : 2,89 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,36
10 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,47 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂),
4,86 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,92 (2H, s, carbamato CH₂Ph),
5,01 (1H, s ancho, 3-CH), 5,10 (2H, s, CH₂Ph éster), 5,54
(1H, d, J 3 Hz, 5-CH) y 6,80-7,50 (15H, 3 x C₆H₅).

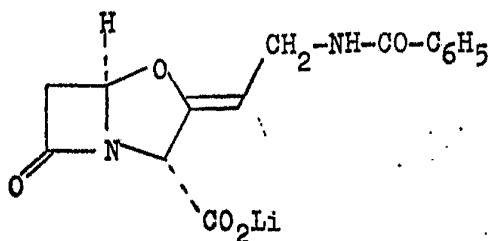
EJEMPLO 6

9-N-Benzoilaminodesoxiclavulanato de litio

15



20



25

1 Se hidrogenan 0,88 g del éster del Ejemplo 5 en
75 ml de tetrahidrofurano bidestilado conteniendo 0,2 ml
de agua sobre 0,44 g de paladio al 10 % en carbón, a la
temperatura ambiente y a la presión normal durante 20 mi-
5 nutos. El catalizador se separa por filtración y el fil-
trado se diluye con 125 ml de agua y se valora hasta pH
7,2 por adición de solución acuosa de hidróxido de litio
1M. La solución se evapora a presión reducida hasta unos
2 ml y este residuo se trata con 50 ml de acetona. Crista-
10 liza el producto que se recoge por filtración, se lava con
20 ml de acetona y 20 ml de éter y se deja secar al aire.
Se obtienen 0,4 g del producto del título en forma de agujas
finas incoloras.

15 Espectro IR (suspensión de nujol): 3300 (ancho, con
pico definido), 1788, 1708, 1630, 1615 cm^{-1} .

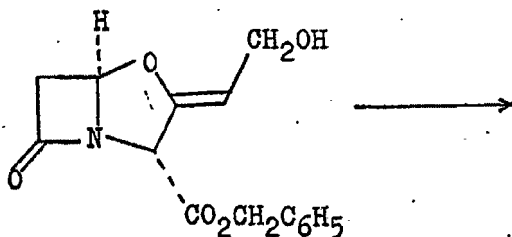
RMN (D_2O) δ : 2,86 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,34
(1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 α -CH), 3,83 (2H, d, J 8 Hz, 9- CH_2),
4,68 (1H, t, J 8 Hz, 8-CH), 4,75 (1H, s ancho, 3-CH), 5,52
(1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,15-7,65 (5H, m, COC_6H_5).

20

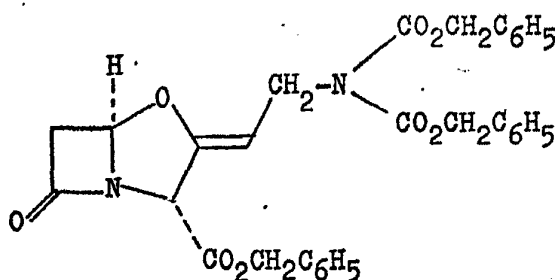
EJEMPLO 7

N,N-Dibenciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo

25



1



5

10

15

20

25

A una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo, 3,1 g de trifenilfosfina y 2,85 g de N-benciloxicarbonil-carbamato de bencilo en 50 ml de tetrahidrofurano, agitada a 5°C, se añaden 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. La cromatografía en capa fina (ciclohexano-acetato de etilo 3:1) indica que se ha consumido todo el material de partida. Al cabo de 20 minutos, se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y se agrega al residuo 50 ml de una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano 2:3. Después de enfriar durante un corto tiempo, se separan por filtración 1,2 g del hidrazodicarboxilato de dietilo precipitado y se lava con una pequeña cantidad del mismo disolvente. Se evapora de nuevo el filtrado y el residuo se somete a cromatografía con gradiente invertido sobre gel de sílice, empleando acetato de etilo y ciclohexano en una relación de 1:3 a 1:4. Se recoge una fracción central que contiene algo de dieno (por cromatografía en capa fina), el producto, algo de imida de partida y otros compuestos. Estas fracciones se combinan y evaporan a sequedad. El residuo se trata con

1 20 ml de tetracloruro de carbono y la imida cristalina de
partida (1,3 g) se separa por filtración. Se evapora el
filtrado y el residuo se cromatografía con el mismo siste-
5 ma disolvente. El producto eluye en último lugar y las frac-
ciones que lo contienen se combinan, se evaporan a sequedad
y se secan bajo alto vacío para dar 0,6 g de material puro
y otros 0,4 g de material ligeramente impuro.

IR (1/f): 1802 (C=O de β -lactama), 1752, 1730 (hom-
bro), 1700 cm^{-1} .

10 RMN (CDCl_3) δ : 2,77 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,28
(1H, dd, J 2,5 y 17 Hz, 6 α -CH), 4,37 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂),
4,69 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,94 (1H, s, 3-CH), 5,09 (2H,
s, 3-CO₂CH₂Ph), 5,16 (4H, s, N(CO₂CH₂Ph)₂), 5,36 (1H, d,
J 2,5 Hz, 5-CH), 7,25 (15H, s, 3 x C₆H₅).

15 Los productos intermedios se preparan como sigue:

Se agita y se enfría en hielo una suspensión de 42 g
de carbamato de bencilo en 280 ml de 1,2-dicloroetano. Se
añade una solución de 50 g de cloruro de oxalilo en 60 ml
de dicloroetano. La mezcla se calienta a reflujo, que se
20 mantiene durante 18 horas. Se enfría la mezcla y la materia
insoluble suspendida (PhCH₂CONHCO-)₂, p.f. 246°C, 2,2 g,
se separa por filtración. Se destila la solución, inicial-
mente a la presión atmosférica y después a 10 mm de presión.
Después se destilan 11,2 g de isocianato de benciloxicarbo-
25 nilo a 110-117°C. A una solución de 20 g de alcohol bencilí-

1 co en 70 ml de diclorometano se añaden 8,7 g de isocianato
de benciloxycarbonilo recién destilado. Cuando ha cedido
la intensa reacción, se separa el disolvente a presión re-
ducida y el residuo se tritura con éter y éter de petróleo,
5 p.f. 30-40° (1:1, 100 ml). El producto se recoge por fil-
tración para dar 11,0 g, p.f. 108° (corregido).

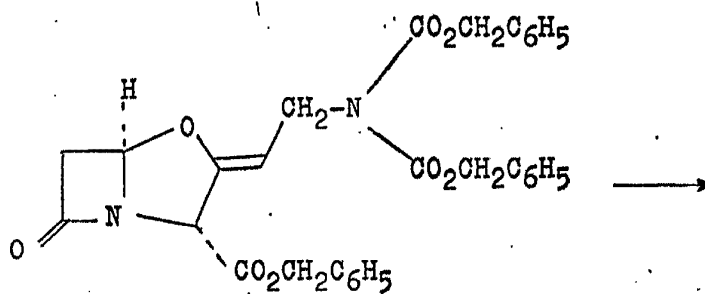
De forma similar a la preparación anterior de N,N-
dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo, pue-
den prepararse los siguientes compuestos:

- 10 N,N-dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de p-metoxi-
bencilo
N,N-dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de p-nitro-
bencilo
15 N,N-dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de p-bromo-
bencilo y
N,N-dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de metilo.

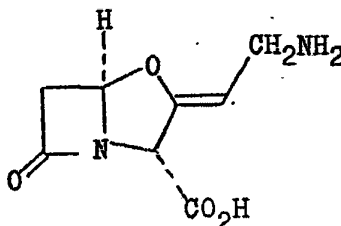
EJEMPLO 8

Acido 9-aminodesoxiclavulánico

20



25



1
5
10
15
20
25

Una solución de 0,9 g de N,N-dibenciloxicarbonil-aminodesoxiclavulanato de bencilo en 15 ml de tetrahidrofurano, 15 ml de etanol y 12 ml de agua se hidrogena durante 40 minutos a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 0,5 g de paladio al 10 % en sulfato bórico, al cabo de los cuales la cromatografía en capa fina (CHCl₃/etanol/CH₃COOH 7:7:1) pone de manifiesto la ausencia de material de partida y de los materiales en etapas intermedias de reducción. El catalizador se separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de agua. El filtrado y las aguas de lavado se evaporan a vacío a unos 5°C hasta 0,7 ml aproximadamente. Rascando este jarabe se induce la cristalización. La mayor parte del agua residual se separa mediante lenta evaporación a vacío para dar una masa pastosa de cristales (0,35 g). Esta masa se tritura con 5 ml de etanol anhidro, se filtra, se lava con 5 ml de etanol, 1 ml de acetona y 5 ml de éter y se seca al aire a la temperatura ambiente para dar 0,22 g de un sólido cristalino de color ante pálido. Tratando de nuevo las aguas madres, los residuos del matraz, etc, se obtienen otros 0,03 g. Me-

1 diante recristalización de una pequeña muestra en acetoni-
trilo acuoso se obtienen agujas plumosas incoloras.

IR (suspensión de nujol): absorción muy ancha con
cierta estructura 3680-2100 cm^{-1} ($-\text{NH}_3^+$, $-\text{CO}_2^-$), 2180 (ancha,
5 débil, NH_3^+), 1803 (C=O de β -lactama), 1695 (C=C), 1640,
1625, 1585 (CO_2^-).

D_2O (CH_3CN ref = 2,0) δ : 3,08 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH),
3,54 (1H, dd, J 17 y 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,63 (2H, d, J 8 Hz,
9-CH₂), 4,81 (1H, t, J 8 Hz, parcialmente oscurecido por
10 un pico de HOD a 4,64), 4,96 (1H, s, 3-CH), 4,74 (1H, d,
J 2,5 Hz, 5-CH).

Algunas propiedades y farmacología del ácido 9-aminodeso-
xiclavulánico (9-ADCA)

15 a. El ácido 9-aminodesoxiclavulánico zwitteriónico
cristalino aparentemente presenta mayor estabilidad en alma-
cenamiento que las sales de ácido clavulánico como la sal
sódica, por ejemplo el ácido 9-aminodesoxiclavulánico cris-
talino de gran pureza dejado al aire húmedo no cambia percep-
tiblemente de color durante un periodo de tiempo en el que
20 el clavulanato sódico oscurece visiblemente.

b. El ácido 9-aminodesoxiclavulánico zwitteriónico
cristalino se disuelve rápidamente en agua estéril para for-
mar una composición inyectable, por ejemplo puede prepararse
25 una solución al 10-30 % en peso; además, estas solucio-
nes son de pH aproximadamente neutro de manera que no apare-

1 cen efectos irritantes debido a valores extremos del pH.

c. Cuando se administra a ratones, se obtienen los siguientes niveles en sangre:

5 Niveles en sangre de ratones del 9-ADCA después de su administración - 20 mg/kg subcutánea:

	<u>Tiempo en minutos</u>				
	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>30</u>	<u>45</u>	<u>60</u>
9-ADCA	16,13	12,8	9,9	5,2	2,03
Clavulanato sódico	9,39	8,7	3,0	2,0	0,5

10 Niveles en sangre de ratones del 9-ADCA después de su administración por vía oral - 20 mg/kg

	<u>Tiempo, en minutos</u>				
	<u>15</u>	<u>30</u>	<u>45</u>	<u>60</u>	<u>90</u>
9-ADCA	4,98	5,34	3,19	1,98	1,46
Clavulanato sódico	4,4	2,9	2,5	0,85	0,3

15 d. Cuando se administra subcutáneamente a ratones a razón de 20 mg/kg, la recuperación urinaria, 0-4 horas, de 9-ADCA es aproximadamente del 30-40 %. Cuando se administra por vía oral a ratones, a razón de 20 mg/kg, la recuperación urinaria, 0-4 horas, de 9-ADCA es aproximadamente del 13-16 %.

20 e. Cuando se administra a ratones que sufren de infección peritoneal debida a E. coli JT 39, se obtienen los siguientes resultados:

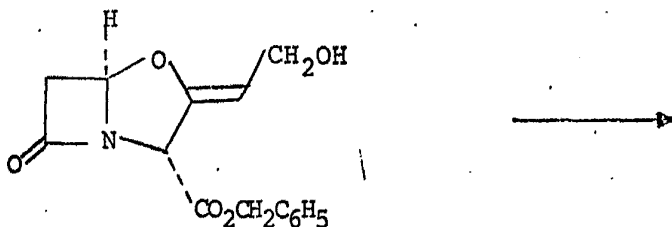
25

- 1 Administración oral (1, 3 y 5 horas después de la infección)
- | | |
|--|----------------|
| Amoxicilina sola | >100 mg/kg x 3 |
| Amoxicilina + 10 mg/kg de clavulato sódico | 23 mg/kg x 3 |
- 5
- | | |
|----------------------------------|---------------|
| Amoxicilina + 10 mg/kg de 9-ADCA | 12 mg/kg x 3 |
| 9-ADCA solo | >20 mg/kg x 3 |
- Administración subcutánea (1 y 5 horas después de la infección)
- | | |
|---|----------------|
| Amoxicilina sola | >100 mg/kg x 2 |
| Amoxicilina + 2 mg/kg de clavulato sódico | 11 mg/kg x 2 |
- 10
- | | |
|---------------------------------|---------------|
| Amoxicilina + 2 mg/kg de 9-ADCA | 6 mg/kg x 2 |
| 9-ADCA solo | >5 mg/kg x 2. |

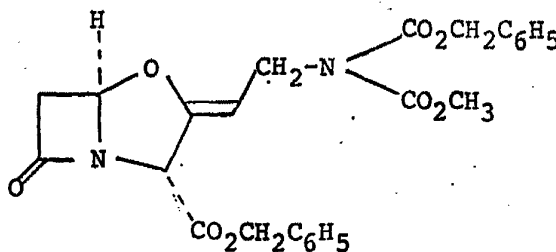
EJEMPLO 9

9-(N-Benciloxycarbonil-N-metoxycarbonil) aminodesoxiclavulato de bencilo

15



20



25

1

A una solución de 3,9 g de clavulanato de bencilo, 4,3 g de trifenilfosfina y 2,83 g de N-benciloxicarbonil-carbamato de metilo en 70 ml de tetrahidrofurano, enfriada y agitada a 5°C, se añaden 2,8 ml de azodicarboxilato de

5

dietilo. Al cabo de 30 minutos se evapora el disolvente y se añaden 70 ml de ciclohexano-acetato de etilo 3:2. La materia insoluble se separa por filtración y el filtrado se evapora de nuevo a sequedad. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyentes ciclohexano y acetato de etilo 3:1. Se recoge una fracción central entre el dieno y el clavulanato de bencilo y ésta se recromatografía después empleando el mismo sistema disolvente. Se recogen y combinan las fracciones que contienen el producto puro (por espectro IR y cromatografía en

10

capa fina) para dar 0,9 g del producto deseado.

15

IR (película) ν_{\max} : 1810, 1870-1770, (ancha con estructura fina).

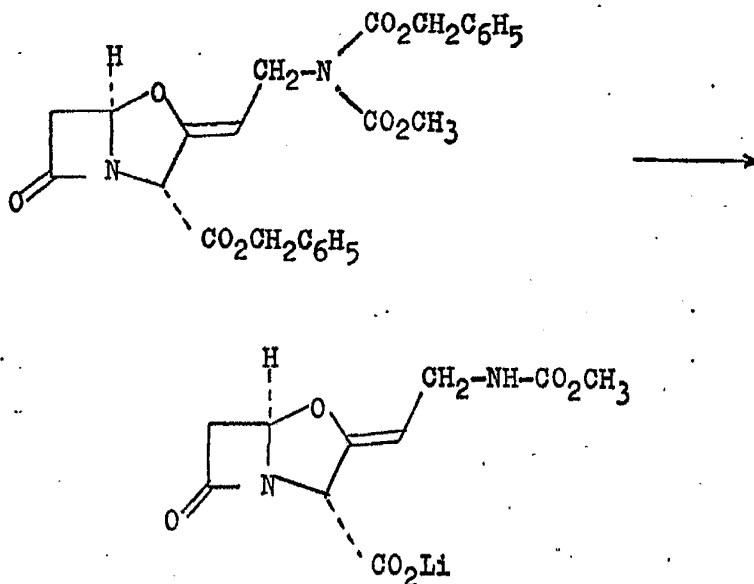
20

RMN(CDC_l₃) δ : 2,85 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,34 (1H, dd, J 17 y 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,73 (3H, s, OCH₃), 4,33 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,67 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH₂), 4,96 (1H, s ancho, 3-CH), 5,10 y 5,14 (4H, 2s, 2 x CH₂C₆H₅), 5,46 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,25 (10H, s ancho, 2 x C₆H₅).

25

EJEMPLO 10

9-N-Metoxicarbonilaminodesoxiclavulanato de litio



Una solución de 1,0 g de N-benciloxicarbonil-9-N-me-
toxicarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 60 ml de
tetrahidrofurano y 0,1 ml de agua se hidrogena sobre 0,6 g
de paladio al 10 % en carbón durante 20 minutos, al cabo
de los cuales la cromatografía en capa fina indica que no
queda éster bencílico. El catalizador se separa por filtra-
ción y el filtrado se diluye con 60 ml de agua y se evapora
hasta pH 7,2 con una solución acuosa de hidróxido de
litio 1M. La solución ligeramente amarilla se trata con
0,3 g de carbón activo decolorante previamente lavado que
también se separa por filtración. El filtrado se evapora
a vacío hasta volumen reducido (alrededor de 1 ml). Se

1 añaden 20 ml de acetona y el sólido incoloro que precipita se separa por filtración, se lava con 5 ml de acetona y 5 ml de éter y se seca al aire para dar 0,3 g de producto.

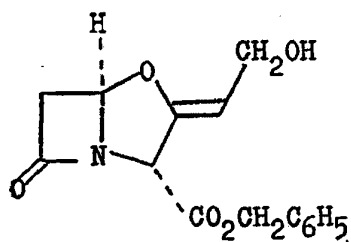
5 IR (suspensión de nujol): ν_{\max} : 3360 (ancho, con pico definido), 1780, 1735, 1710 (ancho), 1625 (ancho) cm^{-1} .

10 RMN (D_2O) δ : 3,03 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,61 (1H, dd, J 17 y 2,5 Hz, 6 α -CH), 3,59 (3H, s, OCH_3), 3,74 (2H, d, J 7 Hz, 9- CH_2), 4,60 (HOD), 4,73 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,85 (1H, s ancho, 3-CH), 5,68 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH).

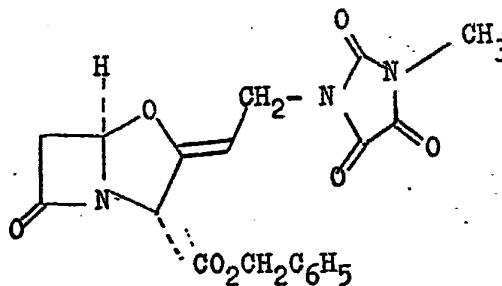
EJEMPLO 11

9-(1-Metil-2,4,5-trioxoimidazolid-3-il)desoxiclavulanato de bencilo

15



20



25

1 A una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo,
3,14 g de trifenilfosfina y 1,28 g de 1-metilimidazolidin-
2,4,5-triona (ácido N-metilparabánico) en 50 ml de tetrahidro-
5 furano, agitada y enfriada a unos 5°C, se añaden 2,1 ml de
azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 30 minutos la mez-
cla se evapora a sequedad y se añaden 50 ml de ciclohexano-
acetato de etilo 3:2. La materia insoluble se separa por fil-
tración. El filtrado se evapora de nuevo y se somete a cromato-
10 grafia con elución con gradiente sobre gel de sílice, emplean-
do ciclohexano y acetato de etilo (graduados desde 3:2 a
2:3) como eluyentes. El producto eluye entre el dieno y tra-
zas de clavulanato de bencilo sin reaccionar. Se aísla en
forma de aceite amarillo pálido (1,3 g).

15 IR (película líquida) ν_{\max} : 1805, 1760-1730 (ancho) cm^{-1} .
RMN (CDCl_3) δ : 3,07 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,16 (3H,
s, N-CH₃), 3,55 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 α -CH), 4,30 (2H,
d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,76 (1H, t ancho, J 7 Hz, 8-CH), 5,07
(1H, s ancho, 3-CH), 5,19 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5,73 (1H, d ancho,
20 J 3 Hz, 5-CH), 7,35 (5H, s ancho, CH₂C₆H₅).

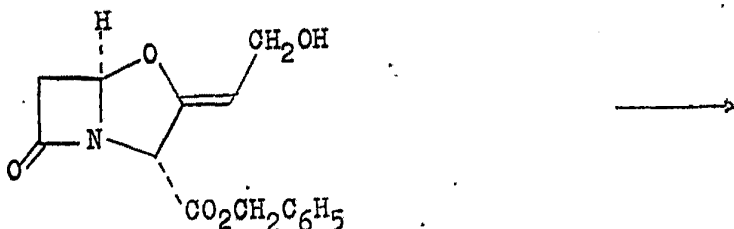
25

1

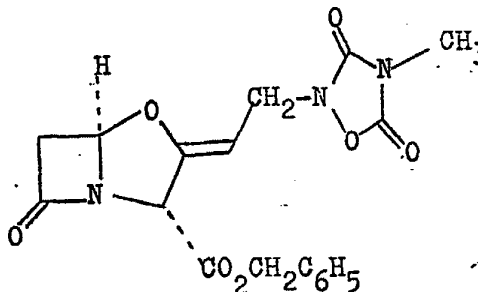
EJEMPLO 12

9-(4-Metil-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il)desoxiclavu-
lanato de bencilo

5



10



15

A una solución de 250 mg de clavulanato de bencilo, 270 mg de trifenilfosfina y 100 mg de 4-metil-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona en 7 ml de tetrahidrofurano, enfriada a unos 5°C y agitada, se añaden 0,18 ml de azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 40 minutos se evapora el disolvente, se añaden 20 ml de ciclohexano-acetato de etilo 3:2 y se separa la materia insoluble. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo graduado desde 3:1 hasta acetato de etilo puro. El producto eluye entre el dieno y algo de clavulanato de bencilo

20

25

1. sin reaccionar. Se combinan las fracciones que lo contienen (por cromatografía en capa fina) y se evaporan para dar 140 mg del producto requerido en forma de aceite amarillillo pálido.

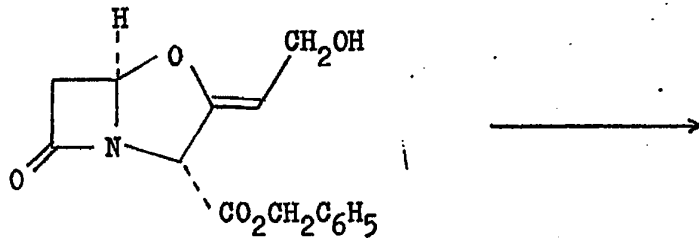
5 IR ν_{\max} : 1805, 1760-1738 (ancha), 1750 (hombro) cm^{-1} .

RMN(CDCl_3) δ : 3,04 (3H, s, N- CH_3), 3,05 (1H, d, J 17 Hz, 6 β - CH), 3,46 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 α - CH), 4,2-4,4 (2H, AA'X, J 6 y 9 Hz, 9- CH_2), 4,70 (1H, dt, J 7 y 7 Hz, 8- CH), 5,06 (1H, s, 3- CH), 5,14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,66 (1H, d, J 3 Hz, 5- CH) y 7,29 (5H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

EJEMPLO 13

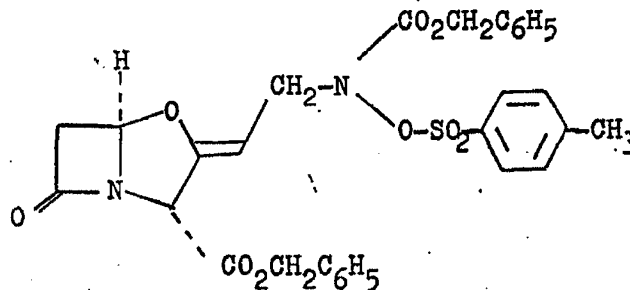
9-N-p-Toluensulfoniloxi-N-benciloxycarbonilaminodesoxi-clavulanato de bencilo

15



20

25



1 Se disuelven 2,89 g de clavulanato de bencilo, 3,22 g
de N-p-toluensulfoniloxicarbamato de bencilo y 3,14 g de
trifenilfosfina en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La so-
lución se agita y se enfría a 5°C. Se añaden gota a gota
5 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 20 minutos
se evapora el disolvente a presión reducida y se añaden
50 ml de acetato de etilo-ciclohexano 2:3. Después de en-
fríar a 5°C durante 30 minutos, la materia insoluble se
separa por filtración y se lava con algunos mililitros de
10 la misma mezcla disolvente. El filtrado se evapora de nue-
vo hasta dar un jarabe que se somete a cromatografía so-
bre gel de sílice con elución de gradiente empleando ace-
tato de etilo y ciclohexano desde 1:3 hasta 1:1. El compues-
to del título se eluye después de una pequeña cantidad de
15 dieno. Se combinan las fracciones que lo contienen (por
cromatografía en capa fina) y se evaporan hasta 3 g de un
aceite. Este es suficientemente puro para la posterior
reacción.

20 IR (película) ν_{\max} : 1810, 1740-1760, 1700 (hom-
bro), 1603 cm^{-1} .

25 RMN (CDCl_3) δ : 2,35 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3,02 (1H, d,
J 17 Hz, 6 β -CH), 3,39 (1H, dd, J 17 Hz y 3 Hz, 6 α -CH),
4,2-4,4 (2H, m, 9- CH_2), 4,74 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,83
(2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,05 (1H, s, 3-CH), 5,11 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$),
5,58 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,28 (10H, s ancho, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),

1 7,17 y 7,61 (4H, A₂B₂q, J 8 Hz, C₆H₄).

El N-p-toluensulfoniloxicarbamato de bencilo inter-
medio se prepara por reacción de N-hidroxycarbamato de
bencilo con cloruro de toluensulfonilo en éter seco con-
5 teniendo trietilamina. El compuesto se aísla como sólido
inoloro, p.f. 115°C (desc.).

Análisis:

Teórico : C, 56,1; H, 4,71; N, 4,36; S, 9,96 %

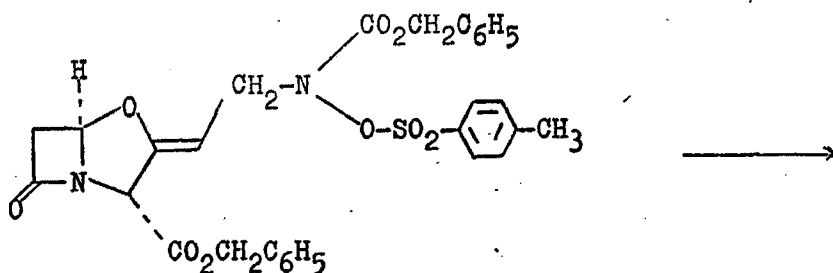
Encontrado: C, 56,2; H, 4,84; N, 4,23; S, 10,1 %

10

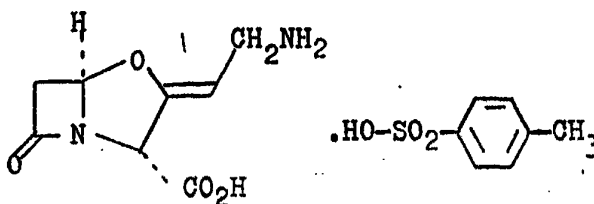
EJEMPLO 14

Sal de p-toluensulfonato del ácido 9-aminodesoxiclavulánico

15



20



25

Por hidrogenación del producto del Ejemplo 13 en so-
lución diluída en tetrahydrofurano, empleando catalizador
de paladio en carbón, se obtiene una solución del p-toluen-

1 sulfonato del ácido 9-aminodesoxiclavulánico. Separando el disolvente por evaporación y triturando después con acetona y a continuación con éter, se obtiene el compuesto del título con bajo rendimiento en forma sólida.

5 IR (suspensión de nujol) ν_{\max} : 2600-3600 (ancha, NH_3^+), 1805 (C=O de β -lactama), 1730 (COOH) cm^{-1} .

RMN: ningún protón bencílico.

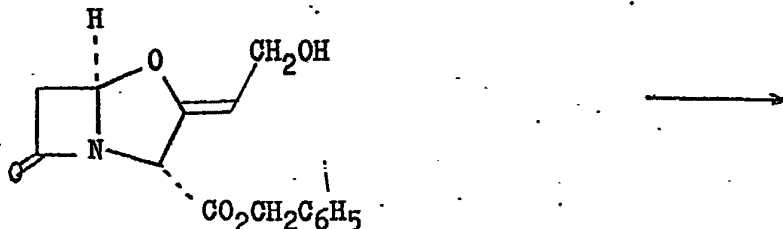
El compuesto del título forma una solución muy ácida en agua. La presencia de un exceso de una resina como IR 45 (OH) o Amberlyst estabiliza la solución por absorción del ácido toluensulfónico.

10

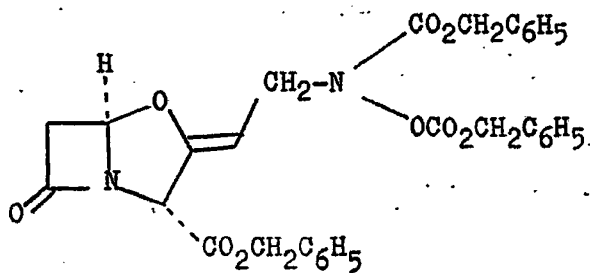
EJEMPLO 15

9-(N-Benciloxicarboniloxi-N-benciloxicarbonil)aminodesoxi-clavulanato de bencilo

15



20



25

1 Se disuelven 2,89 g de clavulanato de bencilo, 3,14 g
de trifenilfosfina y 3,01 g de N,O-bis-benciloxicarbonilhi-
droxilamina en 50 ml de tetrahidrofurano y se agita a 5°C.
Se añaden lentamente 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo
5 y la solución se agita durante 30 minutos. La mezcla de
reacción se evapora a sequedad a vacío y se agrega una
mezcla de 20 ml de acetato de etilo y 30 ml de ciclohexano.
La materia insoluble se separa por filtración y se despre-
cia. El filtrado se evapora a sequedad a vacío y el resi-
10 duo se somete a cromatografía en gel de sílice con elución
con gradiente, empleando acetato de etilo y ciclohexano co-
mo eluyentes, graduados desde 1:3 a 1:1. El compuesto elu-
ye después de una pequeña cantidad del dieno. Se combinan
las fracciones que lo contienen (por cromatografía en capa
15 fina) y se evaporan a sequedad a vacío para dar 0,8 g del
producto del título en forma de aceite.

IR (película) ν_{\max} : 1795 (ancha), 1740 (ancha) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ : 2,85 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,30
(1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,27 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂),
20 4,74 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,98 (1H, s, 3-CH), 5,09 (2H,
s, CH₂C₆H₅), 5,10 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5,16 (2H, s, CH₂C₆H₅),
5,47 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH) y 7,25 (15H, s ancho, (CH₂C₆H₅)₃).

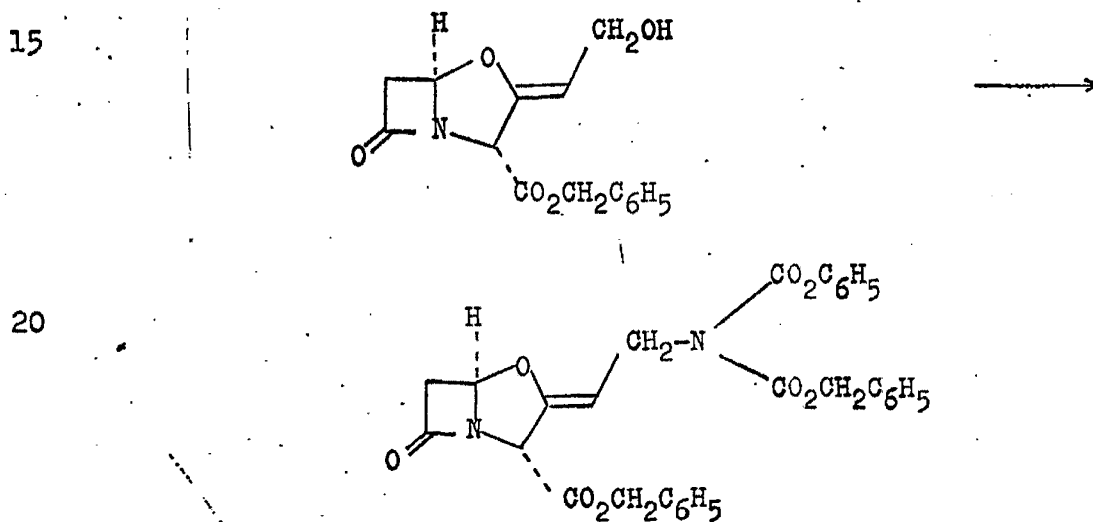
La N,O-bis-benciloxicarbonilhidroxilamina se prepara
por reacción de 4,6 g de N-hidroxicarbamato de bencilo
25 con 4,7 g de cloroformiato de bencilo en 100 ml de éter se-

1 co a 0°C; después se añaden gota a gota 3,85 ml de trietil-
amina. Al cabo de 30 minutos se separa por filtración el
hidrocloruro de trietilamina, se lava con éter y el fil-
5 trado se evapora a vacío hasta un aceite incoloro que más
tarde solidifica. Se tritura con éter de petróleo, p.e.
40-60°C, se filtra y se seca a vacío para dar 5,5 g del
producto en forma de sólido cristalino incoloro bastante
inestable.

10 IR (suspensión de nujol) ν_{\max} : 3240 (NH), 1815
(C=O), 1750 (hombro), 1725 (C=O de éster) cm^{-1} .

EJEMPLO 16

9-(N-Fenoxicarbonil)benciloxicarbonilaminodesoxiclavulana-
to de bencilo



A una solución enfriada a 5°C y agitada de 2,0 g

1 de clavulanato de bencilo, 2,17 g de trifenilfosfina y
1,88 g de N-benciloxicarbamato de bencilo en 40 ml de te-
trahidrofurano bidestilado se añaden 1,5 ml de azodicarbo-
5 xilato de dietilo y la solución se agita calentando lenta-
mente a la temperatura ambiente durante 3 horas. Los di-
solventes se separan a vacío y el residuo se mantiene a
-20°C durante la noche. Se tritura el residuo con 30 ml
de acetato de etilo-ciclohexano 1:2. Se evaporan a vacío
alrededor de 10 ml del disolvente sin aplicar calor. El
10 residuo se filtra en frío y la materia insoluble se lava
con una pequeña cantidad de la mezcla disolvente 1:2. Se
evapora el filtrado a vacío y el residuo se somete a
cromatografía en columna de gel de sílice empleando ace-
tato de etilo-ciclohexano 1:3 como disolvente eluyente,
15 comprobando las fracciones por cromatografía en capa fina
con ciclopentano-acetato de metilo 9:2 y se recoge una ban-
da de compuestos de R_f 0,4 aproximadamente. Esta banda
se combina y se somete a elución con gradiente inverso
sobre gel de sílice, empleando ciclohexano y acetato de
20 etilo desde 3:1 a 4:1. Se recoge el componente más polar.
Se separa de un componente ligeramente menos polar. Se
recogen las fracciones que contienen el compuesto requere-
rido y se evaporan hasta dar un aceite a presión reducida;
rendimiento: 0,2 g.

25

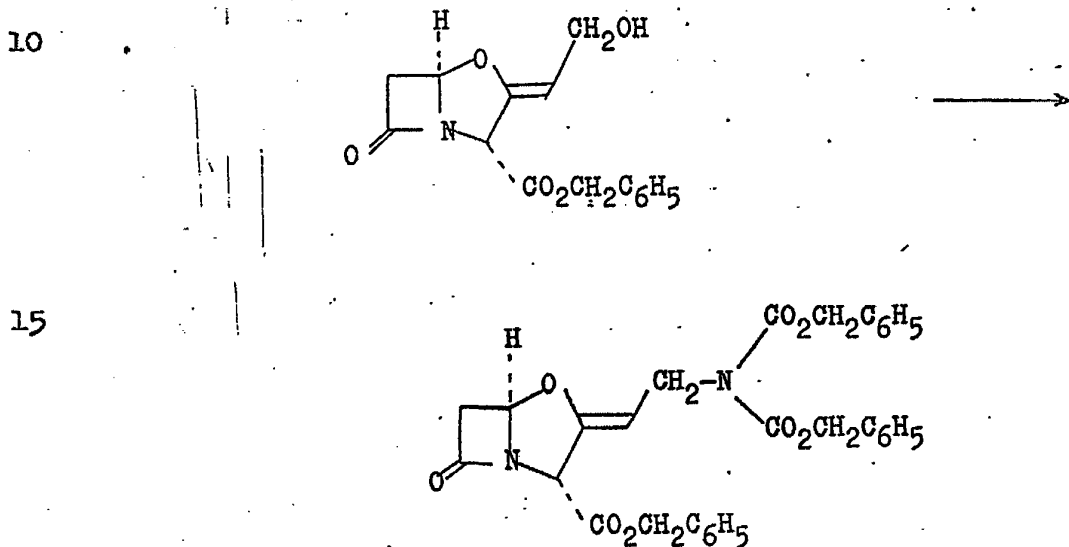
IR (película): 1805, 1738 cm^{-1} (ancha, con hombro

1 a 1700 cm^{-1} aproximadamente).

5 RMN (CDCl_3): 2,80 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,33 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,49 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,82 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 5,03 (1H, s, 3-CH), 5,14, 5,24 (2 x 2H, 2s, 2 x PhCH₂), 5,50 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 6,9-7,5 (15H, m, C₆H₅ y 2 x C₆H₅CH₂).

EJEMPLO 17

N,N-Dibenciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo



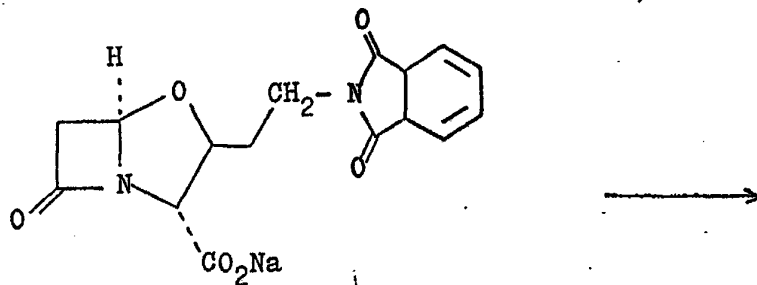
A una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo, 3,14 g de trifenilfosfina y 2,84 g de bis-benciloxicarbonilimida en 59 ml de benceno, enfriada y agitada a 5°C, se añaden 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 45 minutos se filtra la solución para separar 1,8 g de hidrazodicarboxilato de dietilo y el filtrado se evapora a

1 presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en
columna de gel de sílice, empleando acetato de etilo y
ciclohexano como eluyentes, graduados desde 1:2 a 1:3. Se
combinan las fracciones que contienen el producto (por cro-
5 matografía en capa fina) y se evaporan. La imida que no
ha reaccionado se separa de estas fracciones por tritura-
ción con tetracloruro de carbono-éter de petróleo (40-60°);
la imida cristalina se recupera por filtración y el filtra-
do se evapora de nuevo para dar un total de 2,35 g de pro-
10 ducto puro (con un espectro IR idéntico al del material
auténtico del Ejemplo 7).

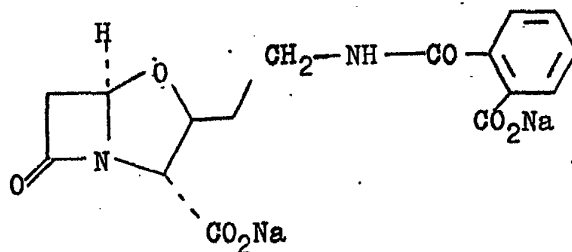
EJEMPLO 18

Sal disódica del ácido 9-ftalimidodesoxiclavulánico

15



20



25

1 Se hidroliza la sal sódica del ácido 9-ftalimido-
desoxiclavulánico (procedente de la hidrogenación de 3 g
del éster bencílico y neutralización con solución de NaOH)
en un pehachiestatímetro con una solución de hidróxido só-
5 dico 2M a pH 9,5 hasta que la absorción es lenta (se requie-
ren 3,4 ml; teórico: 3,6 ml). La solución amarilla se eva-
pora hasta formar una espuma que se tritura con 50 ml de
acetona. Se separan por filtración 3,2 g de sal sódica que
se lava con éter y se secan a vacío. Esta sal seca se di-
10 suelve en 20 ml de dimetilformamida y se añaden 1,2 ml de
bromuro de bencilo. La solución naranja se agita a la tem-
peratura ambiente durante 3 horas. La dimetilformamida se
evapora a vacío, el residuo se diluye con 50 ml de acetato
de etilo y la solución se lava con 50 ml de agua, se seca
15 sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo se diluye
con una pequeña cantidad de etanol con lo que cristaliza
el 9-ftalimidodesoxiclavulanato de bencilo (material de
partida); recuperación: 0,7 g. Después de separar este
material, la solución se evapora y se somete a cromatogra-
20 fía sobre gel de sílice con elución de gradiente empleando
acetato de etilo y ciclohexano graduados desde 1:1 a 2:1.
Se combinan las fracciones que contienen el producto {9-(2'-
benciloxicarbonilbenzamido)desoxiclavulanato de bencilo} y
se evaporan para dar 0,6 g del producto deseado.

25

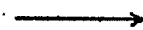
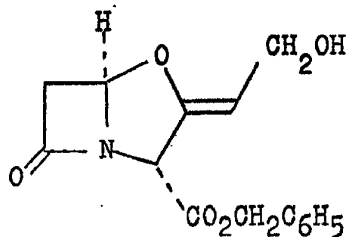
IR (película): 3370, 1805, 1730 (ancha), 1660 cm^{-1} .

1 RMN (CDCl₃) δ : 2,98 (1H, d, J 17 Hz, 6β-CH), 3,41
(1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6α-CH), 3,89 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂),
4,62 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,96 (1H, s, 3-CH), 5,12 (2H,
5 s, CH₂C₆H₅), 5,23 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5,60 (1H, d, J 3 Hz,
5 5-CH), 5,70 (1H, s ancho, NH), 7,0-8,0 (14H, m, H aromá-
tico).

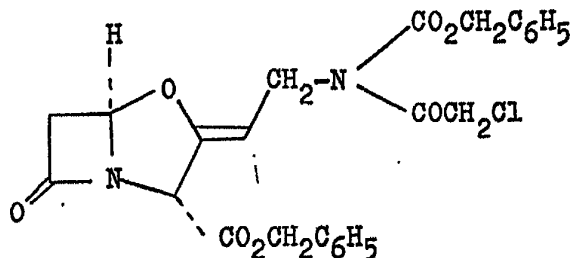
EJEMPLO 19

9-(N-Benciloxycarbonil)cloroacetamidodesoxiclavulanato de
bencilo

10



15



20

25

A una solución agitada de 1,45 g de clavulanato de bencilo, 1,8 g de trifenilfosfina y 2,27 g de N-cloroacetil-carbonato de bencilo en 25 ml de tetrahidrofurano a 5°C, se añaden 1,2 ml de azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 30 minutos, se separa el disolvente por evaporación a pre-

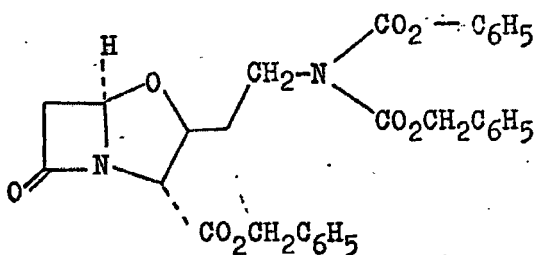
1 sión reducida y el residuo se tritura con 25 ml de ciclohexano-
acetato de etilo 3:2. La materia insoluble se separa por
filtración y el filtrado se evapora de nuevo. El residuo se
5 somete a cromatografía en gel de sílice empleando como elu-
yente ciclohexano-acetato de etilo 3:1. Se combinan las
fracciones que contienen el producto y se recromatografían
empleando elución con gradiente, 3:1 a 1:1 de ciclohexano-
acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen
el material puro y se evaporan para dar 180 mg del producto
10 deseado.

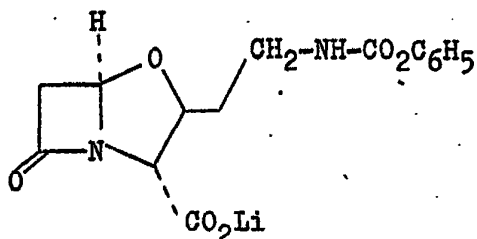
IR (película): 1803 (C=O de β -lactama), 1740 cm^{-1} .
(ancha, C=O de imida y C=C).

15 RMN (CDCl_3): 2,73 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,27 (1H,
dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,41 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,51
(2H, s, CH₂Cl), 4,93 (1H, s, 3-CH) y 7,23 (10H, s, 2 x C₆H₅).
(El N-cloroacetilcarbonato de bencilo se prepara por reac-
ción del isocianato de cloroacetilo comercial con una solu-
ción de alcohol bencílico en diclorometano).

EJEMPLO 20

9-N-Fenoxicarbonilaminodesoxiclavulanato de litio





Una solución de 320 mg de 9-(N-fenoxicarbonil)benzilo de tetrahydrofurano bidestilado conteniendo 0,1 ml de agua se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 120 mg de paladio al 10 % en carbón durante 30 minutos. (al cabo de 20 minutos una muestra indica que no hay material de partida, por cromatografía en capa fina). El catalizador se separa por filtración a través de Celite, el lecho se lava con 10 ml de tetrahydrofurano y 10 ml de agua. El filtrado se diluye con 20 ml de agua, se neutraliza a pH 8,0 con solución acuosa de LiOH 1M y se evapora hasta casi sequedad a presión reducida. El jarabe residual se tritura con 20 ml de acetona, se enfría a 2-3° durante 30 minutos, se filtra el sólido, se lava con acetona y con éter y se seca a vacío para dar 125 mg de un sólido microcristalino incoloro.

10

15

20

IR (suspensión de nujol): 3330 (ancho), 1785, 1712, 1618 cm^{-1} .

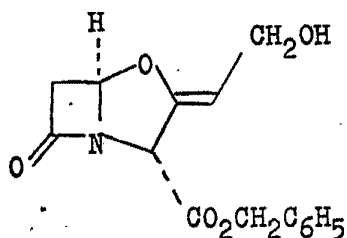
25

1

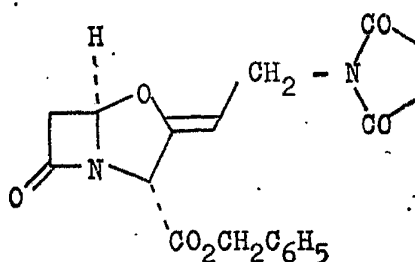
EJEMPLO 21

9-N-Succinimidodesoxiclavulanato de bencilo

5



10



15

A una solución agitada de 0,963 g de clavulanato de bencilo, 0,33 g de succinimida y 0,4 ml de fosfito de trietilo en 20 ml de tetrahidrofurano a 5°C se añaden 0,7 g de azodicarboxilato de dietilo. Aparece lentamente por cromatografía en capa fina una zona con el mismo Rf que una muestra auténtica del éster del título (véase el Ejemplo 3).

20

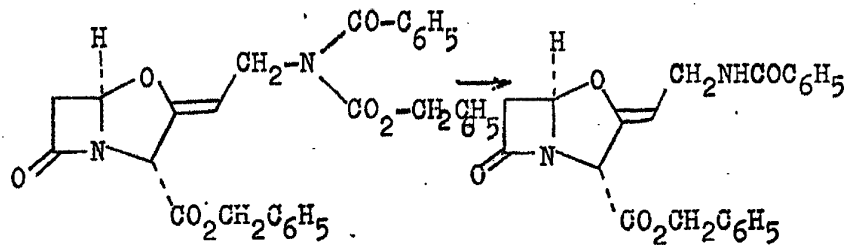
25

1

EJEMPLO 22

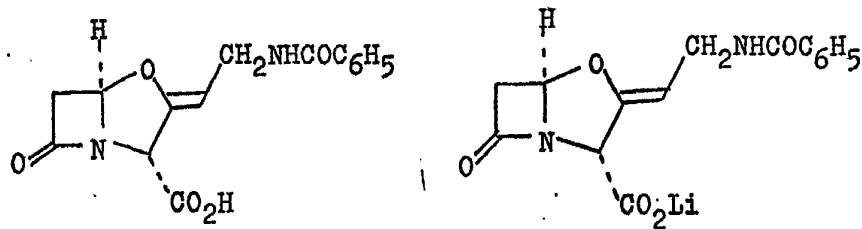
Ácido 9-N-benzamidodesoxiclavulánico, sal de litio de ácido 9-N-benzamidodesoxiclavulánico y éster bencílico del ácido 9-N-benzamidodesoxiclavulánico

5



10

15



20

25

Una solución de 800 mg de N-benciloxycarbonil-9-N-benzamidodesoxiclavulanato de bencilo en 40 ml de tetrahidrofurano, 4 ml de etanol y 0,1 ml de agua se hidrogena sobre 400 mg de paladio al 10 % de sulfato bórico, previa-

1 mente reducido, durante un total de 40 minutos, a la temperatura ambiente y presión atmosférica. La cromatografía en capa fina pone después de manifiesto la presencia de material de partida, material original y una zona intermedia.

5 El catalizador se separa por filtración, el filtrado se diluye con un volumen igual de agua y se valora a pH 7,0 con una solución acuosa de LiOH. La solución se evapora a sequedad a vacío y el residuo se tritura con acetona-éter. El

10 7-benzamidodesoxiclavulanato de litio se separa por filtración y se seca para dar 275 mg de un sólido cristalino (espectro IR idéntico al del material anteriormente preparado descrito en el Ejemplo 6). El filtrado orgánico se evapora a sequedad y se somete a cromatografía sobre gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo-ciclohexano 1:1.

15 Se halla que el material menos polar es el material de partida sin reaccionar (179 mg). Se combinan y evaporan las fracciones que contienen el compuesto más polar, con lo que solidifica el residuo para dar 56 mg de 9-N-benzamidodesoxiclavulanato de bencilo sólido cristalino incoloro (idéntico al compuesto preparado por bencilación de la sal de litio descrito en el Ejemplo 25).

20

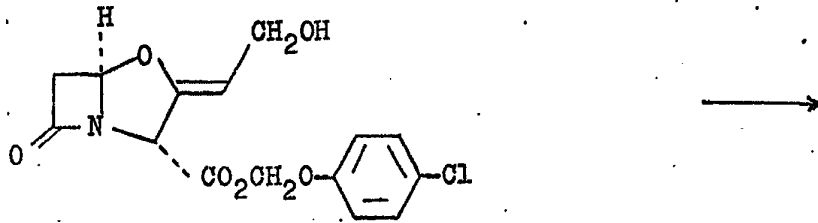
25

1

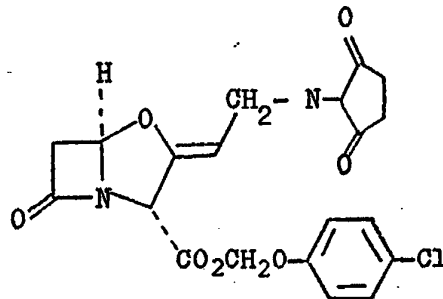
EJEMPLO 23

9-N-Succinimidodesoxiclavulanato de 4-clorofenoximetilo

5



10



15

A una solución de 0,5 g de clavulanato de 4-clorofenoximetilo, 0,46 g de trifenilfosfina y 0,14 g de succinimida en 10 ml de tetrahidrofurano, enfriada y agitada a unos 0°C, se añaden 0,31 ml de azodicarboxilato de dietilo.

20

La mezcla se agita durante 15 minutos y después se evapora a vacío. Se añaden 30 ml de acetato de etilo-ciclohexano 2:3, se enfría la mezcla, se filtra la materia insoluble y se evapora de nuevo el filtrado. El residuo se somete a

25

cromatografía en gel de sílice mediante elución con gradiente de acetato de etilo-ciclohexano desde 1:3 a 1:1. Se combinan las fracciones que contienen el producto, por cromatografía en capa fina, y se evaporan para dar un aceite

1 que se cromatografía de nuevo, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano 1:1. Se combinan las fracciones que contienen el producto puro y se evaporan hasta dar un aceite (70 mg).

5 IR (película): 1715, 1770 y 1805 cm^{-1} .
 δ (CDCl_3): 2,62 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,09 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,48 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,10 (2H, d, J 7 Hz, 9- CH_2), 4,68 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 5,02 (1H, s, 3-CH), 5,70, 5,82 (2H, ABq, J 6 Hz, OCH_2O), 5,69
10 (1H, s ancho, 5-CH), 6,92-7,29 (4H, ABq, J 9 Hz, C_6H_4).

EJEMPLO 24

9-N-Succinimidodesoxiclavulanato de litio

Se hidrolizan 30 mg de 9-N-succinimidodesoxiclavulanato de 4-clorofenoximetilo en 5 ml de agua y 5 ml de tetrahydrofurano a pH 9 con una solución acuosa de LiOH 0,1M. Se absorben alrededor de 0,6 ml. La solución se evapora a vacío y el residuo se tritura con 20 ml de acetona. Se decanta la acetona y la sal de litio insoluble se lava por decantación con otros 5 ml de acetona y después 5 ml de éter.
15 El residuo se seca a vacío para dar el producto deseado en forma algo cruda (como se demuestra por comparación de su espectro de RMN con el de una muestra auténtica preparada como se ha descrito en el Ejemplo 4).
20
25

1

EJEMPLO 25

9-N-Benzamidodesoxiclavulanato de bencilo

Se disuelven 860 mg de 9-N-benzamidodesoxiclavulana
to de litio en la cantidad mínima de dimetilformamida seca
5 y se añaden 0,48 g de bromuro de bencilo. Al cabo de 90 mi-
nutos, la cromatografía en capa fina presenta zonas debidas
entre otras cosas al éster deseado. La solución se evapora
a vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y
agua. El extracto en acetato de etilo se seca en sulfato
10 sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta dar un aceite
que solidifica en gran parte. Se disuelve en acetato de eti-
lo y se somete a cromatografía en columna de gel de sílice
empleando acetato de etilo y ciclohexano 1:1 como eluyen-
te. Se efectúa una purificación parcial. Se combinan las
15 fracciones que contienen el producto del título, se evapo-
ran y se cromatografían de nuevo empleando ciclohexano-ace-
tato de etilo 2:1 como eluyente. Se combinan las fracciones
que contienen solamente el compuesto del título (por cromatografía en capa fina) y se evaporan a sequedad a vacío pa-
20 ra dar el compuesto del título en forma de sólido crista-
lino incoloro (0,137 g).

IR (suspensión de nujol): 1641, 1701, 1743, 1799,
3299 cm^{-1} .

25 RMN δ : 3,07 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,57 (1H, dd,
J 17 y 3 Hz, 6 α -CH).

1 CDCl₃: 4,07 a 4,24 (2H, m, 9-CH₂), 4,84 (1H, t, J
7 Hz, 8-CH), 5,10 (1H, s, 3-CH), 5,25 (2H, s, CH₂-Ph), 5,72
(1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 6,12 (1H, s ancho, NH), 7,27 a 7,80
(10H, m, C₆H₅ x 2).

5

EJEMPLO 26

9-N-Maleimidodesoxiclavulanato de bencilo

5 A una solución de 2,89 g de clavulanato de bencilo,
3,14 g de trifenilfosfina y 0,97 g de maleimida en 40 ml de
benceno y 50 ml de tetrahidrofurano, agitada a 5°C, se añaden
10 2,1 ml de azodicarboxilato de dietilo. Por cromatografía
en capa fina aparece una nueva zona algo menos polar
que el clavulanato de bencilo. Las materias insolubles se
separan por filtración y el filtrado se evapora a sequedad.
Se añaden unos 50 ml de etanol y la mezcla se refrigera a
15 2-3°C durante una hora aproximadamente. Un sólido cristali-
no incoloro se separa por filtración y se seca a vacío pa-
ra dar 1,22 g de 9-N-maleimidodesoxiclavulanato de bencilo,
p.f. 120°C.

15

IR (suspensión de nujol) ν : 1790, 1740 y 1695 cm⁻¹.

20

δ (CDCl₃): 3,06 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,43 (1H, dd,
J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 4,13 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,67 (1H,
t, J 7 Hz, 8-CH), 4,98 (1H, s, 3-CH), 5,12 (2H, s, CH₂C₆H₅),
5,65 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 6,60 (2H, s, CH=CH) y 7,26 (5H,
s, C₆H₅).

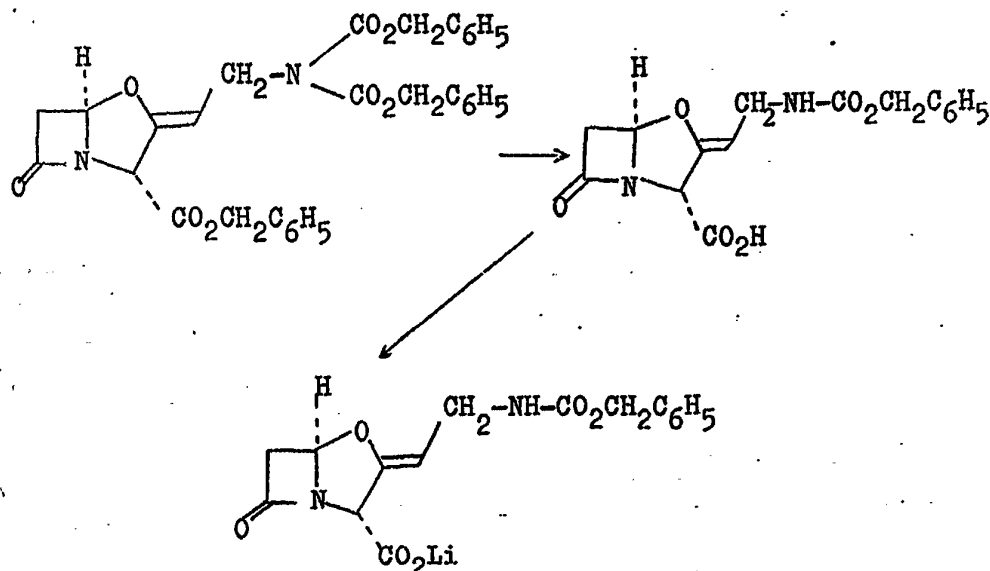
25

1

EJEMPLO 27

Acido 9-N-benciloxycarbonildesoxiclavulánico y 9-N-bencildesoxycarbonilaminodesoxiclavulanato de litio

5



10

15

Una solución de 1,0 g de 9-N,N-dibenciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 100 ml de tetrahidrofurano conteniendo 0,1 ml de agua se hidrogena sobre 0,33 g de paladio al 10 % en carbón (Engelhard 4505) durante 3 minutos. Transcurrido este tiempo, la absorción de hidrógeno, que inicialmente había sido muy rápida, se vuelve mucho más lenta. Se interrumpe la reacción, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y el catalizador se separa por filtración a través de Celite; la torta del filtro se lava con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado contienen el 9-N-benciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato. Estos se com-

20

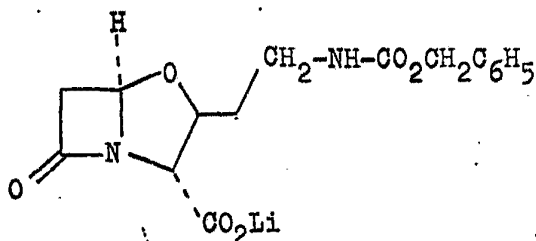
25

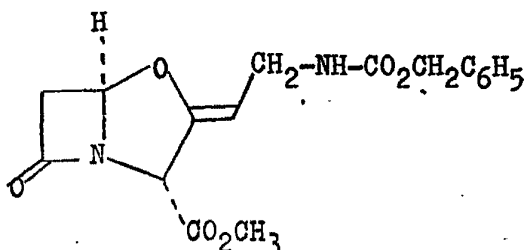
- 1 binan y lavan con 150 ml de solución acuosa al 0,4 % de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La capa orgánica se mezcla con 100 ml de agua y se valora hasta pH 7,0 con solución acuosa de hidróxido de litio 1M. Se separa la capa acuosa y se evapora a sequedad a vacío. Se tritura con 5 ml de acetona y el sólido precipitado se separa por filtración, se lava con acetona y se seca al aire para dar 0,223 g de 9-N-benciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de litio en forma de sólido cristalino incoloro.
- 5
- 10 IR (suspensión de nujol) ν_{max} : 1541, 1623, 1696, 1796 y 3320 cm^{-1} .
 $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,95 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,49 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 3,76 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,5-4,75 (HOD oscurece parcialmente, 8-CH), 4,85 (1H, s, 3-CH), 5,08 (2H, s, PhCH₂), 5,62 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH) y 7,35 (5H, s, C₆H₅).
- 15

EJEMPLO 28

9-N-Benciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de metilo

20





Una suspensión de 100 mg de 9-N-benciloxycarbonil-aminodesoxiclavulanato de litio en 12 ml de dimetilformamida se trata con 2 porciones de 0,02 ml de yodometano y 0,1 ml de agua. Al cabo de 20 minutos, la cromatografía en capa fina indica la presencia de un componente menos polar. El disolvente se evapora a vacío y se añaden 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se evapora (se recuperan unos 50 mg de material de partida de la fase acuosa por evaporación). El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo-ciclohexano 1:1 como eluyente. Se combinan las fracciones que contienen el producto (por cromatografía en capa fina) y se evaporan hasta formar un aceite incoloro que más tarde cristaliza (45 mg).

20 IR (pélicula) ν_{\max} : 3365, 1800, 1695-1758 (ancha) cm^{-1} .

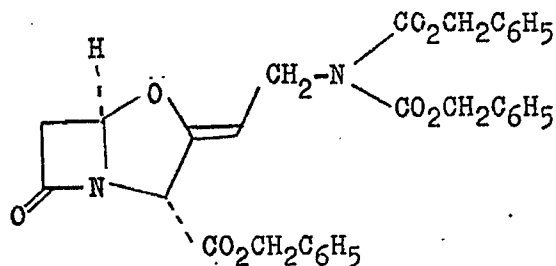
25 RMN (CDCl_3) δ : 3,00 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,46 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 3,52 (3H, s, CH₃), 3,80 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH₂), 4,74 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,98 (1H, s, 3-CH), 5,08 (2H, s, PhCH), 5,66 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH) y 7,30 (5H, s, C₆H₅).

1

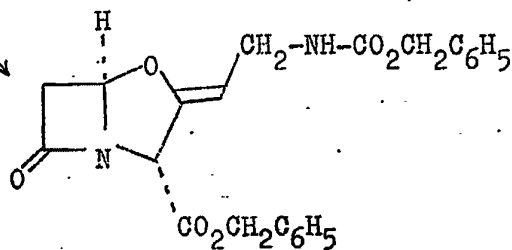
EJEMPLO 29

9-Benciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de litio y 9-bencil-
oxycarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo

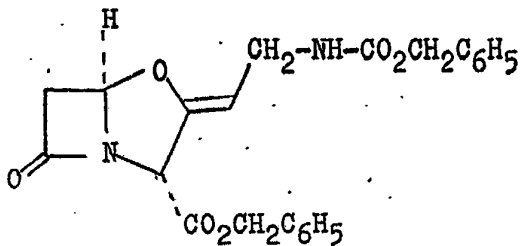
5



10



15



20

25

Se hidrogenan 1,0 g de 9-N,N-bis-benciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo en 110 ml de tetrahydrofurano bidestilado que contiene alrededor de 0,1 ml de agua, sobre 1,0 g de paladio al 10 % en sulfato bórico, previamente hidrogenado, durante 10 minutos a la temperatura ambiente y a la

1 presión normal. (se absorben 80 cc de hidrógeno); en este momento, la cromatografía en capa fina (acetato de etilo-ciclohexano 1:1) indica la presencia de trazas de material de partida, una zona menos polar y el material original. El

5 catalizador se separa por filtración a través de Celite, se diluye el filtrado con agua (un volumen igual) y se valora hasta pH 7 con solución acuosa de hidróxido de litio 1M. La mezcla se evapora a sequedad a vacío y el residuo se tritura con acetona. La materia insoluble se separa por

10 filtración, se lava con acetona y se seca a vacío para dar 120 mg de benciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de litio. Se evapora el filtrado y el material de partida se separa del producto deseado por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando acetato de etilo-ciclohexano 1:1 como elu-

15 yente. El producto eluye después de unas trazas de material de partida y las fracciones que lo contienen (por cromatografía en capa fina) se combinan y evaporan a sequedad para dar 23 mg de benciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato de bencilo en forma de sólido cristalino incoloro.

20 IR (suspensión de nujol): 3310, 1800, 1740 y 1690 cm^{-1} .

25

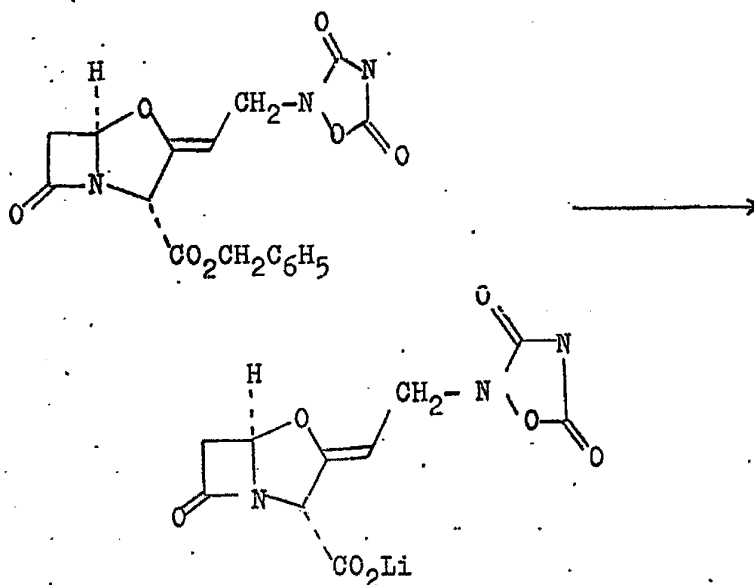
1

EJEMPLO 30

9-(4-Metil-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il)desoxiclavula-

nato de litio

5



10

15

Una solución de 100 mg de 9-(4-metil-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il)desoxiclavulanato de bencilo en 10 ml de tetrahidrofurano conteniendo menos de 0,1 ml de agua se hidrogena sobre 0,03 g de paladio al 10 % en carbón durante 20 minutos, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. El catalizador se separa por filtración a través de Celite; el lecho se lava con 20 ml de agua y los filtrados combinados se neutralizan a pH 7 con solución acuosa de hidróxido de litio 0,1M. La solución se evapora a sequedad a vacío, se añaden 15 ml de acetona y el sólido precipitado se separa por filtración, se lava con 5 ml de éter y se seca

25

1 a vacío para dar 40 mg de 9-(4-metil-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il)desoxiclavulanato de litio.

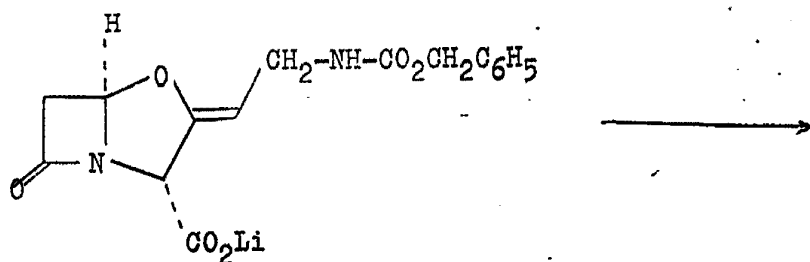
IR (nujol): 1820, 1793, 1725 y 1615 cm^{-1} .

5 δ (D_2O): 3,12 (3H, s, N- CH_3), 3,13 (1H, d, J 17 Hz, 6 β - CH), 3,61 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, 6 α - CH), 4,47 (2H, d, J 7 Hz, 9- CH_2), 6,88 (1H, t, J 7 Hz, 8- CH), 4,99 (1H, s, 3- CH) y 5,78 (1H, d, J 3 Hz, 5- CH).

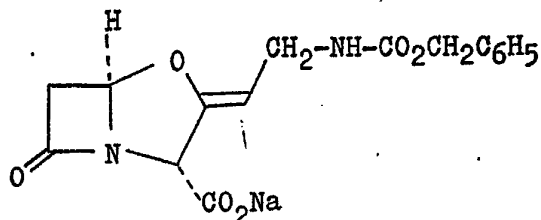
EJEMPLO 31

9-Benciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato sódico

10



15



20

25

Una solución de 30 mg de 9-benciloxycarbonilaminodesoxiclavulanato de litio en 5 ml de agua se pasa lentamente a través de una columna de "Amberlite" IR 120, calidad normal, forma Na^+ (10 ml de resina húmeda). Se recoge un total de 50 ml de eluato. Se evapora hasta casi 1 ml bajo presión re-

1 ducida, se diluye con 2 ml de n-propanol y de nuevo se evapora hasta casi sequedad. Se trata con 4 ml de acetona, se tritura, se enfría a 2-3°C durante una hora, se separa por filtración y se lava con acetona y éter para dar 20 mg de
5 9-benciloxicarbonilaminodesoxiclavulanato sódico en forma de sólido cristalino de color ante pálido.

IR (suspensión de nujol): 3380 (ancha), 1785, 1695 y 1625 cm^{-1} .

EJEMPLO 32

10 9-Cloroacetamidodesoxiclavulanato de litio

Una solución de 150 mg de 9-N-benciloxicarbonilcloroacetamidodesoxiclavulanato de bencilo en 20 ml de tetrahidrofurano conteniendo 4 ml de agua y 0,8 ml de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de litio al 5 % se hidrogena
15 sobre 50 ml de paladio al 10 % en carbón, a la temperatura ambiente y a la presión normal, durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo, la cromatografía de capa fina señala la ausencia de material de partida. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad y se
20 tritura con acetona. El producto se separa por filtración, se lava con acetona y éter y se seca a vacío para dar 80 mg del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

IR (suspensión de nujol): 3300-3400 (ancha), 1782, 1640-1665 (ancha) y 1620 cm^{-1} .

25 δ (D_2O): 3,02 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -CH), 3,46 (1H, dd,

1 J 17 y 3 Hz, 6 α -CH), 3,83 (2H, d, J 7 Hz, 9-CH), 4,01
(2H, s, CH₂Cl), 4,93 (1H, t, J 7 Hz, 8-CH), 4,94 (1H, s,
3-CH) y 5,64 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH).

5 EJEMPLO 33

Composiciones

10 a. El ácido 9-aminodesoxiclavulánico (forma cristali-
na pura) puede ser granulado con un 1 % de estearato magné-
sico. Este granulado puede mezclarse después con un peso
igual de celulosa microcristalina (Avicel) y la mezcla re-
sultante granularse. Estos gránulos pueden utilizarse des-
pués en una máquina rotatoria convencional para la fabrica-
ción de tabletas para producir un lote de 5000 tabletas
que contienen, por término medio:

15

Acido 9-aminodesoxiclavulánico	250 mg
Celulosa microcristalina	252,5 mg
Estearato magnésico	2,5 mg

20 b. El ácido 9-aminodesoxiclavulánico (forma cristalina
pura) puede granularse con un 1 % de estearato magnésico y
un 2 % de glicolato de almidón sódico (Primojel). Estos
gránulos pueden introducirse en cápsulas en una máquina
convencional para producir un lote de 5000 cápsulas que con-
tienen, por término medio:

25

Acido 9-aminodesoxiclavulánico	250 mg
Glicolato de almidón sódico	5 mg
Estearato magnésico	2,5 mg

1 c. El ácido 9-aminodesoxiclavulánico (forma cristalina
pura) puede granularse con un 1 % de estearato magnésico.
La amoxicilina puede granularse con un 1 % de estearato mag-
nésico. Los dos granulados pueden mezclarse entre sí y
5 con 4 % de celulosa microcristalina (Avicel), granulando
de nuevo. Estos gránulos pueden transformarse en tabletas en
una máquina rotatoria convencional para producir un lote de
5000 tabletas que contienen, por término medio:

10	Acido 9-aminodesoxiclavulánico	125	mg
	Trihidrato de amoxicilina (equiva- lente a amoxicilina)	300	mg
	Estearato magnésico	4,25	mg
	Celulosa microcristalina	17	mg

EJEMPLO 34

15 Composiciones

a. Pueden introducirse 200 mg de 9-benciloxycarbonil-
aminodesoxiclavulanato sódico estéril en un vial de vidrio, en condiciones
estériles. Después puede cerrarse el vial.

20 b. Pueden introducirse 125 mg de benzamidodesoxiclavula-
nato sódico estéril en un vial de vidrio en condiciones es-
tériles. Después puede cerrarse el vial.

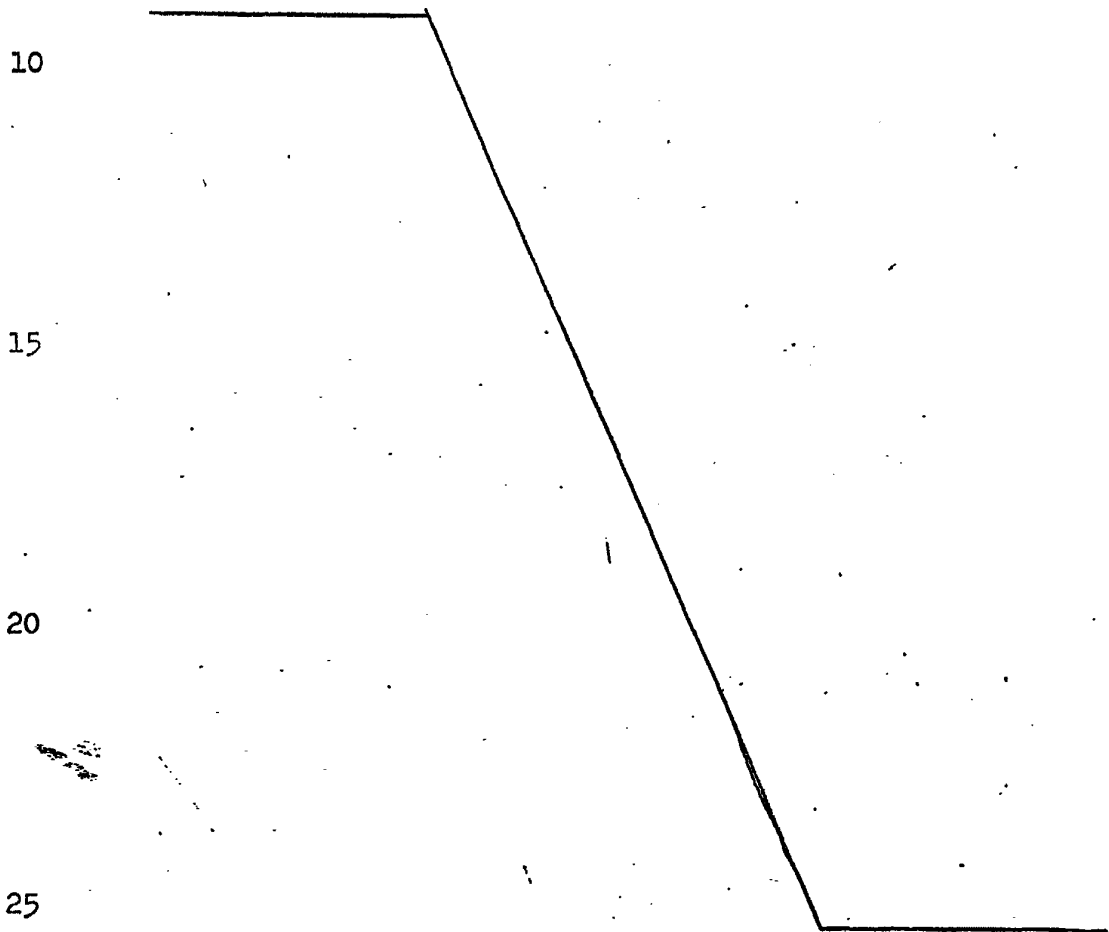
Las composiciones anteriores pueden disolverse median-
te sacudidas en 2 ml de agua estéril para preparar compo-
siciones inyectables.

25 Se obtuvieron los siguientes resultados frente a una

1 infección interperitoneal en ratones, causada por Escheri-
chia coli JT 39. La administración se realizó por inyección
subcutánea de una solución (pH 7,2, tampón de fosfato) 1 y 5
horas después de la infección:

5

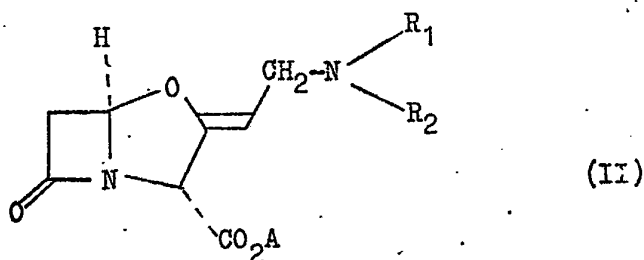
<u>Medicamento</u>	<u>DC₅₀</u>
Amoxicilina sola	>1000 mg/kg x 2
Amoxicilina + 5 mg/kg de benzami- dodesoxiclavulanato	12,2 mg/kg x 2



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

REIVINDICACIONES

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

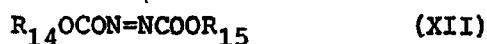


15 donde A es un grupo tal que CO_2A es un grupo ácido carbo-
xílico o una sal o éster del mismo; R_1 es un átomo de hi-
drógeno o un grupo CO_2R_3 , COR_4 u OR_5 , donde R_3 es un gru-
po alquilo inferior, alqueno inferior, alquil(inferior)
arilo o arilo, R_4 es un grupo alquilo inferior, alqueno
inferior, alquil(inferior)arilo o arilo y R_5 es un grupo
20 CO_2R_6 , COR_6 o SO_2R_6 , donde R_6 es un grupo alquilo infe-
rior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo;
y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo CO_2R_7 o COR_8 ,
donde R_7 es un grupo alquilo inferior, alqueno inferior,
alquil(inferior)arilo o arilo y R_8 es un grupo alquilo infe-
rior, alqueno inferior, alquil(inferior)arilo o arilo; o
25 cuando R_1 es un grupo COR_4 y R_2 es un grupo COR_8 , R_4 y R_8

1 pueden estar unidos de manera que el radical $N(COR_4)COR_8$ es
un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros al que puede
estar fusionado un anillo fenílico opcionalmente sustituido
con uno o dos grupos alquilo inferior o alcoilo inferior o
5 átomos de flúor o cloro; o cuando R_1 es un grupo OR_5 y R_2
es un grupo COR_8 , R_5 y R_8 pueden estar unidos de manera que
el radical $N(OR_5)COR_8$ es un anillo heterocíclico de 5, 6 o
7 miembros; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar
(a) un éster de ácido clavulánico, (b) un compuesto de fór-
10 mula (XI):



15 donde R_1^1 es un grupo R_1 como el definido en relación con la
fórmula (II) con exclusión del átomo de hidrógeno y R_2^1 es
un grupo R_2 como el definido en relación con la fórmula (II)
con exclusión del átomo de hidrógeno, (c) un compuesto de
fórmula (XII):



20 donde R_{14} y R_{15} son independientemente alquilo inferior,
alquil(inferior)arilo o arilo y (d) un compuesto de fór-
mula (XIII):



25

1 donde 1, m y n son independientemente 0 o 1 y R_{16} , R_{17} y R_{18} son cada uno de ellos independientemente un grupo alquilo inferior, alquil(inferior)arilo o arilo y después, si se desea, efectuar una o más de las siguientes etapas opcionales:

5 (a) convertir un compuesto de fórmula (II), donde R_1 es un grupo arilmetiloxicarbonilo, en un compuesto de fórmula (II) donde R_1 es un átomo de hidrógeno, por hidrogenación o por hidrólisis;

10 (b) convertir un compuesto de fórmula (II), donde R_2 es un grupo arilmetiloxicarbonilo, en un compuesto de fórmula (II) donde R_2 es un átomo de hidrógeno, por hidrogenación;

 (c) convertir un éster en un grupo ácido carboxílico libre o salificado;

15 (d) convertir un grupo ácido carboxílico libre o salificado en un éster.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_{16} , R_{17} y R_{18} están seleccionados entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, bencilo, fenilo y metoxifenilo.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (XIII) es una triarilfosfina o un fosfito de trialquilo.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el compuesto de fórmula (XIII) es trifenilfosfina, fosfito de trimetilo o fosfito de trietilo.

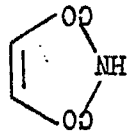
1 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el compuesto de fórmula (XIII) es tri-p-metoxifenilfosfina.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde R_{14} y R_{15} en la fórmula (XII) están seleccionados entre metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo y bencilo.

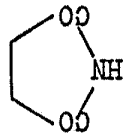
7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde R_{14} y R_{15} en la fórmula (XII) representan cada uno de ellos un grupo etilo o t-butilo.

10 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto de fórmula (XI) está seleccionado entre el grupo formado por:

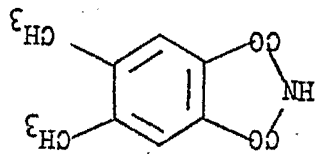
- 15
- $CH_3-CO-NH-CO-CH_3$
 - $CH_3-CO-NH-CO-C_2H_5$
 - $CH_3-CO-NH-CO-C_3H_7$
 - $C_2H_5-CO-NH-CO-C_2H_5$
 - $C_2H_5-CO-NH-CO-C_3H_7$
 - $C_3H_7CO-NH-CO-C_3H_7$
 - 20 $CH_3-CO-NH-CO-C_6H_5$
 - $CH_3-CO-NH-CO-CH_2C_6H_5$
 - $C_6H_5-CO-NH-CO-C_6H_5$
 - $C_6H_5CH_2-CO-NH-CO-CH_2C_6H_5$
 - $CH_3-CO-NH-CO-CH=CH_2$
 - 25 $CH_3-CO-NH-CO-C_6H_4OCH_3$
-



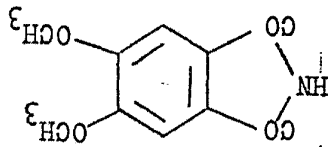
25



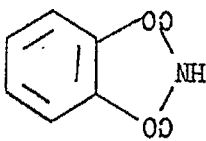
20



15



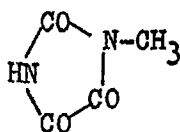
10



5

1

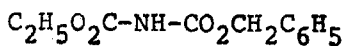
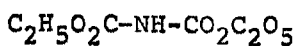
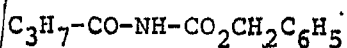
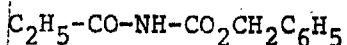
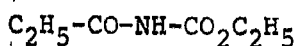
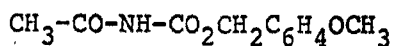
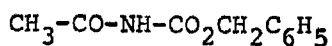
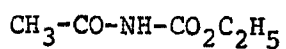
1



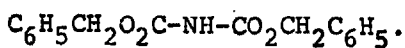
5

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto de fórmula (XI) está seleccionado entre el grupo formado por:

10

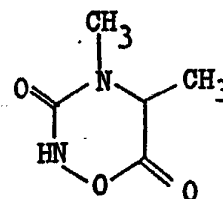
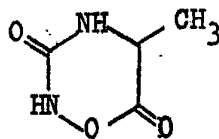
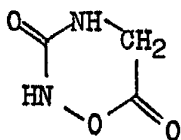
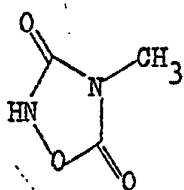


15

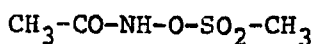
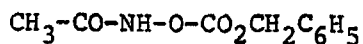
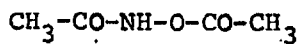


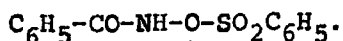
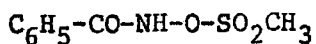
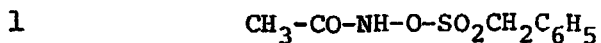
10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 8 y 9, donde el compuesto de fórmula XI está seleccionado entre:

20

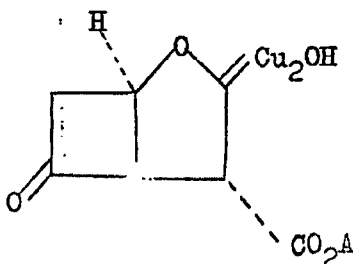


25





5 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindica-
ciones 1 a 10, donde el éster del ácido clavulánico
es de fórmula:



15 donde el grupo A es un grupo de fórmula A_1 o CHA_2A_3 , donde
 A_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcional-
mente sustituido con un grupo alcoxilo o aciloxi de 1 a 7
átomos de carbono; A_2 es un grupo alquenilo de hasta 5 áto-
mos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido
con flúor, cloro, bromo, nitro o alquilo o alcoxilo de has-
ta 4 átomos de carbono y A_3 es un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fe-
nilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo, nitro
o alquilo o alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono.

20 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11,
donde A_1 es un grupo metilo, metoximetilo, acetoximetilo,
acetoxietilo, ftalidilo, etoxicarboniloximetilo o α -etoxicar-
boniloxietilo.

25

- 1 13. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde de A₂ es un grupo fenilo, 4-metoxifenilo o 4-nitrofenilo.
14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, donde A₃ es un átomo de hidrógeno.
- 5 15. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde el éster del ácido clavulánico es un éster fácilmente convertible en el ácido original o en su sal, por métodos suaves de hidrólisis o hidrogenolisis.
16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, donde el éster es un éster metoximetílico, bencílico o p-metoxibencílico.
- 10 17. Un procedimiento según la Reivindicación 15, donde el éster es un éster p-nitrobencílico.
18. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, donde se utilizan cantidades aproximadamente equimoleculares de cada una de las cuatro sustancias reaccionantes.
- 15 19. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, que se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico que no es reactivo frente a las sustancias reaccionantes.
- 20 20. Un procedimiento según la Reivindicación 19, donde el disolvente es tetrahidrofurano, dioxano o acetato de etilo.
21. Un procedimiento según la Reivindicación 19, donde el disolvente es un benceno opcionalmente sustituido.
- 25

1 22. Un procedimiento según la Reivindicación 21,
donde R_1^1 y R_2^1 en la fórmula (XI) son grupos COOR_1^2 y COOR_2^2 ,
donde los grupos COOR_1^2 y COOR_2^2 están contenidos dentro de
la definición de R^1 y R^2 .

5 23. Un procedimiento según la Reivindicación 22,
donde R_1^2 y R_2^2 son grupos arilo.

24. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 23, donde la reacción se lleva a cabo entre
-20 y +100°C.

10 25. Un procedimiento según la Reivindicación 24,
donde la reacción se lleva a cabo entre 12 y 25°C.

15 26. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 25, donde un éster de fórmula (II) se convier-
te en el ácido libre o en una sal por hidrólisis básica
suave.

27. Un procedimiento según la Reivindicación 25,
donde la hidrólisis se realiza manteniendo el éster a un
pH de 7,5 a 9,5.

20 28. Un procedimiento según las Reivindicaciones 26
o 27, donde el éster empleado en el procedimiento es el éster
metoximetílico.

25 29. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 25, donde un éster de fórmula (II) se deseste-
rifica por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de
un metal de transición.

1 30. Un procedimiento según la reivindicación 29,
donde CO_2A es un grupo de fórmula CHA_2A_3 donde A_2 y
 A_3 son los definidos en la reivindicación 11.

5 31. Un procedimiento según la reivindicación 30,
donde el éster es un éster bencílico o p-metoxibencílico.

 32. Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 29 a 31, donde se emplea una presión de
hidrógeno baja, media o elevada.

10 33. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 29 a 32, donde el catalizador de un metal
de transición es paladio.

 34. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 29 a 33, donde la hidrogenación se rea-
liza en presencia de una base.

15 35. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 29 a 33, donde el ácido libre producido por
hidrogenólisis es posteriormente convertido en una sal
mediante la adición de una base.

20 36. Un procedimiento según la reivindicación 1 don-
de se realiza la etapa d) de esterificar la correspondien-
te sal o ácido libre de fórmula (II).

25 37. Un procedimiento según la reivindicación 36,
donde dicha etapa d) se realiza por reacción de una sal
de fórmula (II) con un haluro reactivo.

1 38. Un procedimiento según la reivindicación 36,
donde dicha etapa d) se realiza por reacción de un ácido
libre de fórmula (II) con un compuesto diazo o con un
alcohol, en presencia de un agente promotor de la con-
5 densación.

 39. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de en el compuesto obtenido de fórmula II, R_2 es un át-
mo de hidrógeno, R_1 es $-COR_9$, donde R_9 es un grupo al-
quilo inferior, alqueno inferior, alquil (inferior)
10 arilo o arilo, donde se realiza la etapa opcional b)
sobre un compuesto de fórmula II donde R_2 es $-CO_2CH_2R_{19}$
siendo R_{19} arilo, y donde si se desea, se realizan las
etapas c) y d).

 40. Un procedimiento según la reivindicación 1,
15 donde en el compuesto obtenido de fórmula II, R_1 es un
átomo de hidrógeno, R_2 es $-CO_2R_9$ siendo R_9 el definido
en la reivindicación 39, donde se realiza la etapa opcional
a) sobre un compuesto de fórmula II donde R_1 es $-CO_2CH_2R_{19}$,
siendo R_{19} un grupo arilo y donde si se desea, se reali-
20 zan las etapas c) y d).

 41. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de en el compuesto obtenido de fórmula II, R_1 y R_2 son i-
rígeno, donde se realiza la etapa a) o b), sobre un
compuesto de fórmula II, donde R_1 o R_2 es hidrógeno y R_2
25 o R_1 es B^1 , siendo B^1 un grupo que, dentro de las defi-

1 niciones de R_1 o R_2 , por hidrogenación es sustituidos
por un átomo de hidrógeno, y donde, si se desea, se
realizan las etapas c) y d).

5 42. Un procedimiento según la reivindicación 40,
donde la etapa opcional a) se realiza sobre un compuesto
de fórmula II, donde R_1 es $-OR_5$, siendo R_5 el definido
en la reivindicación 1, y R_2 es $-CO_2R_9$.

10 43. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde en el compuesto de fórmula II obtenido, R_1 , R_2 y
A son hidrógeno, y donde se realizan las etapas a), b) y
c) conjuntamente sobre un compuesto de fórmula II, don-
de R_1 es B^1 , R_2 es B^2 y A es B^3 , siendo B^1 , B^2 y B^3 , gru-
pos que dentro de las definiciones de R_1 , R_2 y A, por
hidrogenación son sustituidos por hidrógeno, en un disol-
15 vente orgánico.

20 44. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde se obtiene una sal de fórmula II, donde R_1 es hi-
drógeno y R_2 es $-COB^4$ siendo B^4 un grupo R^9 u $-OR^9$, donde
 R^9 es el definido en la reivindicación 39 y donde se
realiza la etapa a) de hidrólisis básica sobre una sal
de un compuesto de fórmula II, donde R_1 es COB^6 y R_2 es
 COB^5 donde B^6 y B^5 son, adecuadamente, un grupo arilo.

25 45. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-

1 cita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO CLAVULANICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de ciento cua-
tro páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 abril de 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25