

ES	11 21	NUMERO <b>70333</b>	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION <b>30 MAY 1978</b>		

**5 DIC. 1978**



ESPAÑA

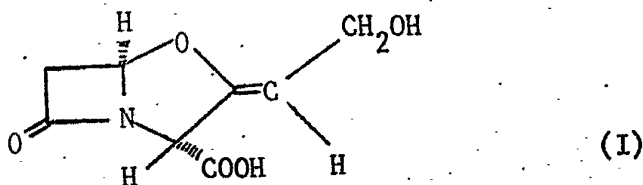
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES: (a) NUMERO <b>23268/76 provisional</b>		(b) FECHA <b>4.6.76</b>	(c) PAIS <b>G. Bretaña</b>
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D/AG1K</b>	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA <b>459.479</b>	
(24) TITULO DE LA INVENCION <b>"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO CLAVULANICO"</b>			
(71) SOLICITANTE (S) <b>GLAXO LABORATORIES LIMITED</b>			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>Greenford, Middlesex, Inglaterra</b>			
(72) INVENTOR (ES) <b>Gordon Ian Gregory, Peter Clive Cherry, Peter Ward y Christopher Earle Newall</b>			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE <b>D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ</b> (P.- 69.141)			

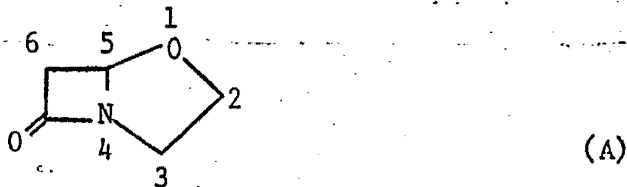
1 Esta invención se refiere a nuevos antibióticos y a un procedimiento para su producción.

5 Es la OLS alemana 2604697 se ha descrito el aislamiento, a partir de fermentaciones de Streptomyces clavuligerus, del ácido carboxílico que tiene la fórmula (I) (ácido clavulánico).



y sales del mismo en forma pura:

15 Los compuestos de la presente memoria descriptiva se nombran con referencia al "clavam"; este es el nombre dado al compuesto heterocíclico originario de fórmula (A)

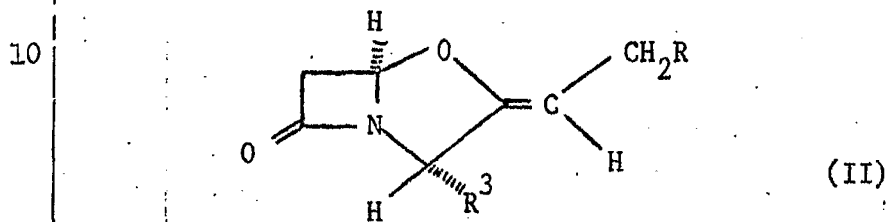


25 por analogía con el término "cefam" utilizado en la nomenclatura de los compuestos de cefalosporina en J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400. Así, el compuesto de la fórmula (I) se denomina ácido (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietilidencloavam-3-carboxílico.

30 La presente invención se refiere a análogos del compuesto de la fórmula (I) anterior y sus sales y ésteres

1 que llevan un grupo azido  $-N_3$  o un grupo amino  $-NH_2$  en lu-  
 gar del grupo hidroxilo de aquél. Estos compuestos pueden  
 utilizarse, como se detalla más adelante, como antibióti-  
 cos o como inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, o bien pueden ser  
 5 útiles como compuestos intermedios en la preparación de  
 compuestos activos ulteriores.

De acuerdo con ello, se proporciona un compues-  
 to de la fórmula (II)



15 (donde R es un grupo azido  $-N_3$  o un grupo amino  $-NH_2$  y  $R^3$   
 es un grupo carboxilo o carboxilo esterificado) junto con  
 sales y formas iónicas dipolares de aquél.

Los ésteres de acuerdo con la invención pue-  
 den representarse en general como compuestos de fórmula  
 20 (II) en la que  $R^3$  es un grupo  $COOR^4$  donde  $R^4$  representa  
 un grupo orgánico que se deriva convenientemente de un  
 alcohol (alifático o aralifático), un fenol, o un estan-  
 nanol. Un tal alcohol, fenol, o estannanol utilizado  
 para esterificar el grupo carboxilo contiene preferible-  
 25 mente no más de 24 átomos de carbono.

Así, el grupo  $R^4$  puede representar un grupo al-  
 cohilo o alquenoilo recto o ramificado, sustituido o insus-  
 tituido, que tiene preferiblemente de 1 a 8 átomos de car-  
 bono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, o iso-  
 30 propilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo o alilo, siendo

- 1 sustituyentes deseables, por ejemplo, alcoxi, p.ej. metoxi;  
halógeno, esto es, flúor, cloro, bromo o yodo; ciano; acil-  
oxi, p.ej. alcanoiloxi, tal como acetoxi o pilalooiloxi o  
alcoxicarboniloxi, p.ej. etoxicarboniloxi; acilo, p.ej.
- 5 p-bromobenzóilo; y alcoxicarbonilo, p.ej. etoxicarbonilo;  
un grupo aralcohilo que tiene hasta 20 átomos de carbono,  
especialmente un grupo arilmetilo, p.ej. un grupo bencilo  
o bencilo sustituido, siendo sustituyentes adecuados bien  
sea grupos halo, p.ej. cloro; nitro, p.ej. o ó p-nitro;
- 10 ciano; alcoxi, p.ej. p-metoxi ó alcohilo, p.ej. p-metilo;  
un grupo difenilmetilo o trifenilmetilo o un grupo fur-2-  
ilmetilo, tien-2-ilmetilo ó pirid-4-ilmetilo, los grupos  
heterocíclicos de los cuales pueden estar también sustitui-  
dos, p.ej. por un grupo alcohilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente me-  
tilo;
- 15 un grupo arilo que tiene hasta 12 átomos de car-  
bono, p.ej. un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido,  
siendo sustituyentes adecuados bien sea grupos halo, p.ej.  
cloro; nitro, p.ej. o ó p-nitro; ciano; alcoxi, p.ej. p-me-  
toxi ó alcohilo, p.ej. p-metilo;
- 20 un grupo cicloalcohilo que contiene no más de  
12 átomos de carbono, p.ej. adamantilo;
- un grupo heterocíclico que contiene no más de  
12 átomos de carbono, siendo el heteroátomo, por ejemplo,  
25 oxígeno, como en el grupo tetrahidropiraniilo o ftalidilo;
- o un grupo estannilo que tiene hasta 24 átomos  
de carbono, por ejemplo un grupo estannilo que lleva tres  
sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccio-  
nados de entre grupos alcohilo, alquenilo, arilo, aralcohilo,  
30 cicloalcohilo, alcoxi, ariloxi o aralcoxi. Tales grupos

1 - incluirán grupos metilo, etilo, propilo, n-butilo, fenilo y bencilo.

5 Si  $R^3$  representa un grupo carboxilo y R representa un grupo amino, el compuesto de la fórmula (II) puede existir como un ión dipolar, o bien puede formar sales de adición de ácido o sales con bases. Los ésteres de los compuestos en los que R es un grupo amino pueden formar sales de adición de ácido, y los compuestos de la fórmula (II) en los que R es un grupo azido y  $R^3$  es un grupo carboxilo pueden formar sales con las bases. Las sales con bases pueden ser sales con bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos, p.ej. sales de sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, p.ej. sales de calcio y de magnesio y sales de amonio; o sales con bases orgánicas, 15 por ejemplo sales de aminas. Las sales de adición de ácido de acuerdo con la invención incluyen sales con ácidos inorgánicos, p.ej. sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico, y sales con ácidos orgánicos, p.ej. sales de los ácidos acético, propiónico, cítrico, maleico ó toluen-p-sulfónico.

20 Los compuestos de la invención exhiben generalmente actividad inhibidora de la  $\beta$ -lactamasa, y pueden ser útiles en la protección de antibióticos de  $\beta$ -lactamas susceptibles a la hidrólisis por la  $\beta$ -lactamasa, p.ej. 25 antibióticos tales como la ampicilina o la cefalexina.

En general, los compuestos son estables frente a la acción de las  $\beta$ -lactamasas producidas por organismos gram-positivos, por ejemplo las producidas por Staphylococcus aureus, y a las  $\beta$ -lactamasas producidas por organismos gram-negativos. 30

1                    Los ácidos libres de la invención y sus sales  
y ésteres metabólicamente lábiles exhiben en general ac-  
tividad antibiótica. Ejemplos de tales ésteres incluyen  
los ésteres de ftalidilo y aciloximetilo, p.ej. los éste-  
5    res de acetoximetilo y pivaloiloximetilo, y ésteres de  
α -alcoxicarboniloxialcoholo tales como ésteres de l-etoxi  
carboniloxietilo.

                  Si el grupo éster carboxílico es fácilmente di-  
sociable, p.ej. por hidrólisis o reducción, sin degrada-  
10    ción importante del resto de la molécula, los ésteres pue-  
den ser útiles como derivados de los ácidos de proceden-  
cia protegidos en el grupo carboxilo. Ciertos ésteres  
pueden ser útiles bien sea en la purificación o caracte-  
rización de los ácidos de acuerdo con la invención o como  
15    compuestos intermedios protegidos en el carboxilo, para  
uso en la preparación de otros derivados.

                  Los ésteres que tienen utilidad particularmente  
satisfactoria como compuestos intermedios protegidos en  
el grupo carboxilo y que son fundamentalmente útiles en  
20    este sentido incluyen los ésteres de arilmetilo tales co-  
mo se han detallado arriba, especialmente los ésteres de  
bencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y tritilo.

                  En este sentido tienen un valor particular los  
ésteres que se disocian fácilmente, p.ej. los ésteres de  
25    arilmetilo, del compuesto azida, ya que la reducción cata-  
lítica de éstos proporciona fácilmente el ácido carboxíli-  
co del compuesto amínico. Se prefiere especialmente el  
éster de p-nitrobencilo del compuesto de tipo azida.

                  Un compuesto preferido de la fórmula (II) para  
30    uso en medicina es el compuesto en el que R es NH<sub>2</sub> y R<sup>3</sup>

1 es COOH (esto es, el aminoácido), el cual existe generalmente en la forma de ion dipolar.

5 Se ha encontrado que este compuesto exhibe actividad antibacteriana contra una gama de microorganismos gram-negativos y gram-positivos, por ejemplo contra cepas de Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris y Proteus morganii.

10 Este compuesto tiene capacidad para inhibir las enzimas de  $\beta$ -lactamasa; éstas incluyen enzimas producidas por organismos gram-positivos, por ejemplo las producidas por cepas de Staphylococcus aureus. El compuesto es particularmente notable por inhibir las  $\beta$ -lactamasa  
15 producidas por una gama desusadamente extensa de cepas de bacterias gram-negativas, por ejemplo por cepas de Proteus mirabilis, Escherichia coli, Proteus morganii, Klebsiella aerogenes, Salmonella typhimurium, Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri.

20 Este compuesto se absorbe por vía oral, como se ha demostrado por estudios realizados en ratones.

Los nuevos compuestos son interesantes para  
25 uso en conjunción con antibióticos de  $\beta$ -lactama que muestran susceptibilidad a las  $\beta$ -lactamasas procedentes de organismos gram-positivos y/o gram-negativos.

En general, se prefiere utilizar los compuestos de la invención en conjunción con un antibiótico de  $\beta$ -lactama de amplio espectro, el cual puede ser de un tipo administrado convencionalmente por la vía oral o parenteral.  
30 Se prefiere el uso del aminoácido y sus sales,

1 y especialmente se prefiere el aminoácido en su forma de ión dipolar.

5 Ejemplos de antibióticos de  $\beta$ -lactama de amplio espectro absorbidos por vía oral incluyen cefalexina, cefaloglicina, ampicilina y amoxicilina, y sus ésteres absorbidos oralmente, p.ej. los ésteres de aciloximetilo y ftalidilo, y los ésteres absorbidos oralmente de carbenicilina y ticarcilina, p.ej. los ésteres de indanilo y fenilo. Los antibióticos de  $\beta$ -lactama de amplio espectro que no son absorbidos oralmente incluyen carbenicilina, 10 ticarcilina, cefalotina, cefaloridina, cefazolina, ceface-trilo y cefapirina.

15 Ejemplos de antibióticos de  $\beta$ -lactama de espectro reducido son penicilina G, penicilina V, mecilinam y pivmecilinam.

Una combinación del aminoácido, por ejemplo, con ampicilina exhibe actividad sinérgica contra organismos productores de  $\beta$ -lactamasa que incluyen cepas de, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Bacteroides fragilis, Proteus morgani y Proteus vulgaris. 20

25 Los compuestos de fórmula (II) en los que R es  $N_3$  y  $R^3$  es COOH y sales de los mismos tienen un espectro similar de actividad al exhibido por el aminoácido de la invención.

30 Los compuestos activos de la invención pueden utilizarse bien sea solos o en combinación con un antibiótico adicional de  $\beta$ -lactama en el tratamiento de una diversidad de enfermedades en el hombre y los animales, cau

1 -sadas por bacterias patógenas, tales como infecciones del tracto respiratorio o del tracto urinario.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas (con inclusión de composiciones veterinarias) que contienen al me  
5 nos uno de los ácidos, sales fisiológicamente aceptables o ésteres metabólicamente activos de la invención. En vista de la acción protectora arriba descrita, las composiciones pueden contener ventajosamente uno o más de otros antibió-  
10 ticos de  $\beta$ -lactama, preferiblemente aquéllos que se absorben oralmente. Las composiciones pueden contener también un vehículo o excipiente farmacéutico (con inclusión de los de uso veterinario).

Las composiciones pueden, por ejemplo, tomar  
15 la forma de polvos, tabletas, cápsulas, rótulas, soluciones y jarabes adecuados para administración oral, y pueden incluir, por ejemplo, almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, agua destilada y agentes suspendedores, dispersantes, emulsificantes, aromatizantes o colorantes.

20 Los compuestos pueden formularse adicionalmente en composiciones para uso rectal tales como supositorios o enemas de retención.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral. Así, los compuestos  
25 pueden formularse en ampollas para su reconstitución antes de utilizarlos, opcionalmente junto con un compuesto antibiótico adicional.

En general, la relación en peso del compuesto de la invención a un antibiótico de  $\beta$ -lactama a proteger  
30 estará comprendida en el intervalo de 10:1 a 1:10, más pre

1 - feriblemente de 5:1 a 1:5, especialmente de 2:1 a 1:2.

5 Los compuestos activos de la invención se administrarán generalmente a un nivel de dosis diaria total de 50 mg a 20 g, preferiblemente de 100 mg a 10 g, la cual puede administrarse en dosis divididas que se darán de 1 a 4 veces al día. En los casos en que la composición contiene un antibiótico de  $\beta$ -lactama adicional, la cantidad total de antibiótico de  $\beta$ -lactama será deseablemente de 100 mg a 20 g, la cual puede administrarse en dosis divididas de 1 a 4 veces al día. Las dosis unitarias contendrán en general 12,5 mg a 5 g, preferiblemente 50 mg a 1 g del compuesto activo de acuerdo con la invención cuando se utiliza solo, y de 25 mg a 5 g, preferiblemente de 100 mg a 1 g, de antibiótico de  $\beta$ -lactama total cuando está presente otro antibiótico.

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse de cualquier modo conveniente. Los compuestos de la fórmula (II) en la que R es un grupo amino pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (IF) en la que  
20 R es un grupo azido por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. El catalizador de hidrogenación es normalmente un catalizador de metal noble, p.ej. paladio, platino o rodio, u otro catalizador de metal de transición tal como níquel. El catalizador puede estar soportado,  
25 p.ej. sobre carbón vegetal o tierra de diatomeas; el catalizador metálico es preferiblemente paladio, p.ej. en forma de paladio al 10% sobre carbón vegetal. La hidrogenación se efectuará deseablemente en un disolvente del material de partida.

30 Disolventes adecuados para la hidrogenación

1 incluyen éteres tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona o metil-etil-cetona; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno; amidas tales como dimetil  
5 formamida o dimetilacetamida; o alcoholes tales como etanol; o mezclas de los mismos. Tales disolventes pueden mezclarse ventajosamente con agua o con un tampón acuoso. En algunas combinaciones puede resultar un sistema bifásico. En los casos en que el substrato es suficientemente  
10 soluble en agua, puede utilizarse agua o un tampón acuoso exclusivamente.

El grupo azido puede reducirse alternativamente utilizando agentes reductores de metal que se disuelve, p.ej. zinc y ácido clorhídrico acuoso controlado en el intervalo de pH de 2 a 6, preferiblemente de 4 a 4,5. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes miscibles con el agua tales como cetonas, p.ej. acetona, éteres tales como tetrahidrofurano y alcoholes tales como etanol.

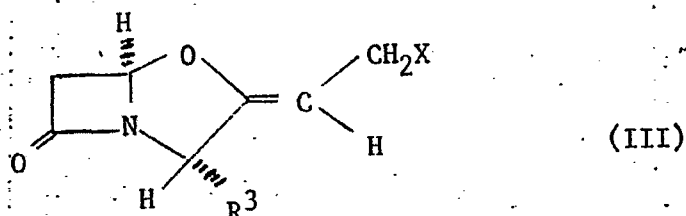
20 Ciertos ésteres utilizados como material de partida pueden disociarse durante la reducción, p.ej. los ésteres arilméticos tales como los ésteres de p-nitrobenzilo, para dar un grupo carboxilo libre aunque, como se indica más adelante en esta memoria, puede efectuarse la reducción selectiva de tales ésteres sin una reducción importante del grupo éster.

25 El producto ácido puede aislarse de la solución mediante, por ejemplo, reparto entre el disolvente (en el caso de que éste sea inmiscible con el agua) y agua, y después de la separación del catalizador la fase acuosa puede  
30 liofilizarse para dar el ácido deseado.

1 / El producto ácido puede aislarse también de la  
 solución por precipitación o cristalización bien sea en su  
 forma de ion dipolar o como una sal como se ha definido  
 arriba. Dependiendo de las condiciones, el compuesto ais-  
 5 lado puede hallarse en forma de un solvato o hidrato.

Los compuestos de tipo azido de acuerdo con la  
 invención se pueden preparar por reacción de un compuesto  
 de la fórmula

10



15 (en la que  $R^3$  representa un grupo carboxilo esterificado  
 como se define arriba y X es un átomo o grupo fácilmente  
 desplazable) con una azida, p.ej. una azida de metal alcali-  
 no tal como azida de sodio o una azida orgánica, p.ej.  
 tetrametilguanidinioazida o una tetraalcohilamonio-azida  
 20 tal como tetrabutylamonio-azida. La reacción se lleva a  
 cabo preferiblemente en un medio disolvente de las sustan-  
 cias reaccionantes; el disolvente es normalmente polar,  
 p.ej. un disolvente de amida o imida sustituida tal como  
 dimetilformamida o dimetilacetamida; un disolvente de ni-  
 25 trilo tal como acetonitrilo; un sulfóxido sustituido tal  
 como sulfóxido de dimetilo; un éster tal como acetato de  
 etilo; un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, un hidro-  
 carburo clorado tal como cloruro de metileno; o una cetona  
 tal como acetona. Los disolventes miscibles con el agua,  
 30 p.ej. la acetona, pueden ser deseablemente ligeramente acuo

1 - sos para ayudar a la solubilización de la azida. Puede estar presente ventajosamente una pequeña cantidad de un ácido carboxílico tal como ácido acético.

5 El sustituyente X puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno (cloro, bromo o yodo) o un grupo aciloxi, tal como un grupo carboniloxi o sulfoniloxi alifático, aromático o aralifático que contenga, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono. El grupo alifático o aromático de un tal grupo sulfoniloxi puede ser, por ejemplo, un grupo  
10 alcoholo (p.ej. C<sub>1-8</sub>), el cual puede estar sustituido con un átomo de halógeno, p.ej. flúor o cloro, o un grupo arilo (p.ej. C<sub>6-15</sub>) que puede llevar sustituyentes, por ejemplo, alcoholo tal como metilo, alcoxi tal como metoxi, o halógeno tal como bromo. El grupo alifático o aromático de un  
15 tal grupo carboniloxi puede ser, por ejemplo, un grupo - alcoholo (p.ej. C<sub>1-8</sub>) preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno, p.ej. cloro o flúor, o un grupo arilo (p.ej. C<sub>6-15</sub>), opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno o grupos nitro. Tales  
20 grupos aciloxi pueden incluir así dicloroacetoxi, mesiloxi, fluorometanosulfoniloxi, tosiloxi o fenilsulfoniloxi.

Los compuestos de la fórmula (III) en la que X es halógeno pueden obtenerse por reacción de un éster del compuesto de fórmula (I) con un agente de halogenación tal  
25 como un haluro de tionilo o con un agente de sulfonilación, p.ej. un agente de mesilación o tosilación, en presencia de iones haluro. Los compuestos de fórmula (III) en la que X es un grupo aciloxi se pueden preparar por reacción de un éster del compuesto de la fórmula (I) con un agente de  
30 acilación apropiado, p.ej. un haluro o anhídrido de acilo.

1 Cuando X en el compuesto de fórmula III es halógeno, éste es preferiblemente cloro o bromo.

5 Si se desea, el compuesto de la fórmula (III) puede hacerse reaccionar con la azida sin aislamiento del medio.

10 En las reacciones arriba indicadas, cuando el producto inicial es un éster y se requiere el ácido o la sal correspondiente, el compuesto puede someterse a desesterificación. Para este fin se prefieren ésteres fácilmente dissociables, por ejemplo, ésteres arilmetílicos que pueden dissociarse por reducción, p.ej. por hidrogenólisis. La disociación de un éster arilmetílico, p.ej. un éster de p-nitrobencilo, puede efectuarse por hidrogenólisis utilizando, por ejemplo, un catalizador de metal noble, p.ej. un metal noble tal como platino, paladio o rodio. El catalizador puede estar soportado, p.ej. sobre carbón vegetal o tierra de diatoméas. Un grupo p-nitrobencilo puede separarse también por reducción del grupo nitro (p.ej.

20 utilizando un agente reductor de metal que se disuelve tal como zinc en ácido acético, o zinc en tetrahydrofurano o acetona acuosos, controlado, por ejemplo, en el intervalo de pH de 3 a 6, preferiblemente de 4,0 a 5,5 por adición de ácido clorhídrico acuoso; amalgamas de aluminio en un éter húmedo, p.ej. tetrahydrofurano; o hierro y cloruro de amonio en un éter acuoso, p.ej. tetrahydrofurano) seguido por hidrólisis bien sea en condiciones de reducción o por tratamiento subsiguiente con ácido. Alternativamente, un éster de estannilo puede dissociarse por solvolisis muy suave, p.ej. por reacción con agua, alcoholes, fenoles o ácidos carboxílicos, p.ej. ácido acético.

25

30

1 Cuando se utiliza la disociación reductora en la  
desesterificación de un éster de fórmula (II) en la que R  
es  $N_3$ , el grupo azido puede tender a reducirse simultánea-  
mente. El uso cuidadoso de métodos selectivos permite,  
5 sin embargo, la preparación del azido-ácido de la fórmula  
(II). Así, por ejemplo, el éster de p-nitrobencilo del  
azido-ácido puede desesterificarse utilizando un agente  
reductor de metal que se disuelve tal como zinc y ácido -  
clorhídrico con control de pH como se ha descrito arriba  
10 para dar el azido-ácido o una sal del mismo.

Los ésteres de ácido clavulánico utilizados co-  
mo materiales de partida en los procedimientos arriba indi-  
cados se pueden preparar a partir del ácido clavulánico o  
de un derivado reactivo del mismo por reacción con un al-  
15 cohool, fenol o estannanol o un derivado reactivo de los  
mismos para formar el éster deseado. La reacción se efec-  
tuará deseablemente en condiciones suaves con objeto de  
evitar la ruptura del núcleo bicíclico. El uso de condi-  
ciones neutras o condiciones moderadamente ácidas o bási-  
20 cas, se prefiere por esta razón, a temperaturas compendi-  
das entre  $-70^{\circ}$  y  $+35^{\circ}C$ .

Los ésteres de alcohol, alcoxialcoholo y aral-  
coholo pueden prepararse por reacción del ácido de la fór-  
mula (I) con el diazoalcano o diazoaralcano apropiado, p.  
25 ej. diazometano o difenildiazometano. La reacción se efec-  
tuará generalmente en un disolvente de tipo éter, éster o  
halohidrocarburo, p.ej. éter dietílico, acetato de etilo o  
diclorometano. En general, se prefieren temperaturas ba-  
jas, por ejemplo  $-15^{\circ}$  a  $+15^{\circ}C$ .

30 Los ésteres derivados de alcoholes pueden pro-

1 - ducirse por reacción de un derivado reactivo del alcohol,  
por ejemplo, un haluro tal como el cloruro, bromuro o yoduro,  
o un derivado de tipo hidrocarbilsulfonilo tal como  
un éster de mesilo o tosilo, con una sal del ácido de fórmula  
5 - (I), p.ej. una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de litio, sodio, potasio, calcio o bario o una sal de amina, tal como una sal de trietilamonio.  
Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de sulfóxido o amida sustituido(a), p.ej. sulfóxido  
10 de dimetilo, dimetilformamida o hexametilfosforamida.

Los ésteres de estannilo pueden formarse convenientemente por reacción del ácido carboxílico de la fórmula (I) o una sal del mismo con restos de estaño tetravalente reactivos. Se prefieren los óxidos de trialcoholes-  
15 taño para la síntesis de compuestos de estaño, en vista de una disponibilidad y escasa toxicidad.

Los ácidos de fórmula (II) pueden, si se desea, esterificarse utilizando los métodos arriba descritos para la preparación de los ésteres del ácido clavulánico. En  
20 particular, el azido-ácido de fórmula (II) puede, si se desea, reesterificarse para introducir un grupo éster diferente del inicialmente presente en el producto azido-éster preparado a partir del compuesto de fórmula (III). Así pues, es posible introducir un grupo éster que es inerte  
25 en las condiciones utilizadas en la reducción subsiguiente del grupo azido, facilitando así la producción de ésteres del aminoácido de fórmula (II) ( $R = NH_2$ ;  $R^3 = COOH$ ). Tales ésteres pueden ser de un tipo que no pueda separarse por disociación reductora, p.ej. alcoholésteres tales como el  
30 éster metílico, o bien aquéllos pueden ser susceptibles de

1 - disociación reductora pero ser menos reactivos que el grupo azido. .!

5 En la formación de sales, un ácido formado inicialmente en solución en un disolvente orgánico apropiado, puede hacerse reaccionar con una base apropiada, preferiblemente en condiciones que favorezcan la precipitación de la sal. En la formación de sales de metal alcalino, p.ej. sales de sodio, una base preferida es un alcanato, p.ej. un 2-etilhexanoato.

10 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (II) en los que R es un grupo amino se pueden preparar fácilmente por reacción del compuesto amino libre de fórmula (II) con un ácido.

15 La invención se describirá ahora adicionalmente en las preparaciones y Ejemplos que siguen, los cuales no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Las preparaciones siguientes ilustran los medios por los cuales se pueden obtener los materiales de partida para la preparación de los compuestos de la invención.

20 Preparación 1

(3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietyliden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo

26 Una mezcla de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietyliden)-clavam-3-carboxilato de litio (10 g), bromuro de 4-nitrobencilo (9,5 g) y hexametilfosforamida (65 ml) se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. La suspensión se repartió luego entre acetato de etilo (800 ml) y solución de cloruro de sodio acuosa saturada al 50% (800 ml).  
30 Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua,

1 solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 0,5M y  
 agua, se secó y se concentró para dar una suspensión es-  
 pesa, y los cristales incoloros se recogieron para dar el  
 éster del título (8,39 g), p.f. 117,2° (Mettler),  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$   
 5 264 nm ( $\epsilon$  11000),  $\nu_{\text{máx}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1781 ( $\beta$ -lactama), 1738  
 (éster), 1680 cm<sup>-1</sup> (O=C=C); los valores  $\nu$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen  
 4,30 (d, J 2Hz, C-5H), 4,61 (s, protones bencílicos), 5,09  
 (t, J 7Hz, =CH-) y 5,78 (d, J 7Hz, -CH<sub>2</sub>OH).

### Preparación 2

10 (3R,5R,Z)-2-(2-cloroetiliden)-clavam-3-carboxilato de  
4-nitrobencilo

Una solución de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietiliden)-  
 -clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (1,0 g) en acetato  
 de etilo (20 ml) que contenía piridina (0,32 ml) se enfrió  
 15 a -60°, se agitó y se trató con una solución de cloruro  
 de tionilo (0,26 ml) en éter (2,0 ml). La mezcla se ca-  
 lentó a -10° y se agitó durante otros 10 minutos a tempe-  
 ratura comprendida entre -10° y 0°, diluyéndose luego con  
 éter (250 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con ácido  
 20 clorhídrico acuoso 0,5N, agua, solución acuosa saturada de  
 hidrogenocarbonato de sodio (hasta que los lavados fueron  
 incoloros) y agua. La capa etérea se secó y se concentró  
 para dar una suspensión espesa de agujas incoloras que se  
 recogieron por filtración, se lavaron con éter y se seca-  
 25 ron para dar el cloroéster (320 mg),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30^{\circ}$  (c 0,49,  
 SODM)  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  264 nm ( $\epsilon$  10550),  $\nu_{\text{máx}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1800 ( $\beta$ -  
 -lactama), 1753 (éster) 1692 cm<sup>-1</sup> (O=C=C); los valores  
 $\nu$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 4,25 (d, J 2Hz, C-5H), 4,7 (s, proto-  
 nes bencílicos), 5,08 (t, J 8Hz, =CH-), 5,82 (d, J 8Hz,  
 30 CH<sub>2</sub>Cl).

1 Preparación 3

(3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-etiliden)-clavam-3-carboxilato de metilo

5 Una suspensión de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-etiliden)-clavam-3-carboxilato de litio (4,00 g) en una mezcla de salmuera (80ml) y acetato de etilo (200 ml) se acidificó con ácido clorhídrico 2N (20 ml) y se agitó. La fase acuosa separada se extrajo ulteriormente con acetato de etilo (200 ml) y las soluciones orgánicas reunidas se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida hasta 10 aproximadamente 200 ml. La solución en acetato de etilo resultante del ácido libre se agitó, se enfrió a menos de 5° y se trató con un exceso de diazometano etéreo. Los disolventes se separaron a presión reducida para dejar un 15 aceite que se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo-gasolina ligera (punto de ebullición 40-60°) (3:1) dió el éster bruto del título en forma de cristales amarillos (2,32 g, 56%).

20 Una porción de este producto (350 mg) se disolvió en una mezcla de éter (30 ml) y gasolina ligera (p. eb. 40-60°) (20 ml) y la solución se trató con carbón vegetal y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a aproximadamente 20 ml y se puso aparte a 0° para cristalizar. Las agujas incoloras resultantes se recogieron, se lavaron con gasolina ligera (p. eb. 25 40-60°) y se secaron a vacío para dar el éster del título (312 mg), p.f. 63,5° (Mettler),  $[\alpha]_D^{25} + 76^\circ$  (c, 1,03, SODM),  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaOH 0,1 N), 258 nm ( $\epsilon$  18300),  $\nu_{\text{máx}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3590 (OH), 1798 ( $\beta$ -lactama), 1748 (CO<sub>2</sub>R), 1694 cm<sup>-1</sup> (O=C=C); 30

1 los valores  $\nu$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 4,29 (d, J 2,5Hz, C-5H),  
5,77 (d, J:7 Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6,21 (s,  $\text{CH}_3$ ).

#### Preparación 4

5 (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo

Una mezcla de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxietiliden)clavam-3-carboxilato de litio (10,25 g) y bromuro de bencilo (8,55 g) en hexametilfosforamida (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó después con acetato de etilo (1 litro) y se lavó sucesivamente con salmuera saturada al 50% (1 litro), agua (2 x 500 ml),  $\text{NaHCO}_3$  5M (500 ml) y salmuera (3 x 250 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar un aceite, que se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (150 g) y se eluyó con cloroformo seguido por acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron a vacío para dar el éster del título (8,8 g) en forma de un aceite,  $\nu_{\text{máx}}$  (CHBr) 3590 (-OH), 1786 ( $\beta$ -lactama), 1732 (éster), 1684 (-O-C=CH), 734  $\text{cm}^{-1}$  (fenilo),  $\nu$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,68 (s, fenilo), 4,38 (d, J 3 Hz, C-5 H), 4,85 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,95 (s, C-3 H), 5,16 (t, J 7 Hz, =CH), 5,85 (d, J 7 Hz,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6,55 (dd, J 17 y 3 Hz, C-6  $\alpha$  H), 6,98 (d, J 17 Hz, C-6  $\beta$  H), 8,29 (s,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

#### Ejemplo 1

25 (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo

Una mezcla de (3R,5R,Z)-2-(2-cloroetiliden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,5 g), azida de sodio (0,092 g), acetona (15 ml), agua (1,5 ml) y ácido acético (aproximadamente 1,0 ml) se agitó a la temperatura

1 ambiente durante 15 minutos y se repartió después entre  
éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó  
sobre sulfato de sodio y se concentró a aproximadamente 10  
5 ml. El residuo se cargó en una columna seca de gel de sí-  
lice que se eluyó después con éter. Se recogieron las -  
fracciones y se reunieron sobre la base del examen por cro-  
matografía de capa delgada, y se concentró la solución.  
Al dejarla en reposo a 0°, la solución depositó cristales  
de color amarillo pálido. Los cristales se recogieron, se  
10 lavaron con éter y se secaron a vacío para proporcionar el  
éster del título (0,078 g), p.f. 63-64°,  $[\alpha]_D^{25} +38^\circ$  (c 0,9;  
EtOAc),  $\nu_{\text{máx}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 2120 (N<sub>3</sub>), 1796 ( $\beta$ -lactama), 1750  
(éster), 1690 (anol-éter), 1524 y 1345 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>),  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>)  
1,70 y 2,50 (dobletes, J 8 Hz, protones aromáticos), 4,22  
15 (d, J 2Hz, C-5 H), 4,64 (s, CH<sub>2</sub>Ar), 4,80 (s, C-3 H), 5,14  
(t, J 7Hz, =CH-), 6,10 (d, J 7Hz, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 6,40 y 6,88 (dd,  
J 2 y 17 Hz; y d, J 17 Hz, protones C-6).

#### Ejemplo 2

20 (3R,5R,Z)-2-(2-azido-etiliden)clavam-3-carboxilato de 4--  
-nitrobencilo

Una solución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-  
etiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,5 g) en  
N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0° se trató con colidina  
(0,44 ml) seguida por cloruro de metanosulfonilo (0,26 ml)  
25 durante 5 minutos. La mezcla se agitó y se mantuvo a tem-  
peratura comprendida entre -5 y 0° durante 30 minutos,  
después de lo cual se trató con azida de sodio (0,195 g).  
Después de otras 2 horas a 0°, la mezcla se repartió entre  
acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesi-  
30 vamente con agua, nitrato cúprico acuoso saturado, agua,

1 hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al 50%, y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se redisolvió en cloroformo y se evaporó para dar una goma (0,671 g).

5 La goma se sometió a cromatografía en una columna seca de gel de sílice y se eluyó con éter. Se recogieron las fracciones apropiadas, se reunieron, y se evaporaron para dar el éster del título como un aceite (0,11 g). Las características espectrales del producto se asemejaban a las descritas en el Ejemplo 1.

### 10 Ejemplo 3

#### Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico

15 Se hidrogenó (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,2 g) a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y etanol (10 ml) con paladio al 10% sobre carbono como catalizador (0,2 g) durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (50 ml), y el catalizador se separó por filtración. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y se liofilizó para proporcionar el ácido del título como un polvo de color de ante (0,092 g),  $\nu$  máx (Nujol) 2600 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1690 (enol-éter) y 1600  $\text{cm}^{-1}$  (carboxilato); los valores  $\chi$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) incluyen 4,22 (d, J 2Hz, C-5 H), 4,99 (s, C-3 H), 5,14 (t, J 7Hz, =CH-), 6,30 (d, J 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}_3$ ), 6,39 y 6,86 (dd, J 17 y 2 Hz; y d, J 17 Hz, protones C-6).

### 25 Ejemplo 4

#### Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico

30 Se hidrogenó (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (10,0 g) a la presión -

1 atmosférica y a la temperatura ambiente en una mezcla de  
 acetato de etilo (250 ml) y etanol (250 ml) con paladio  
 al 10% sobre carbono como catalizador (15 g) durante 15  
 5 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de tie-  
 rra de diatomeas y el filtro se lavó bien con acetato de  
 etilo. Se lavó después el lecho con varias porciones de  
 metanol, y los filtrados metanólicos reunidos se concen-  
 traron a aproximadamente 30 ml. La cosecha de cristales  
 resultante se recogió, se lavó con metanol y se secó para  
 10 proporcionar el ácido del título (2,013 g),  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaOH  
 acuoso 0,1N) 258,5 nm ( $\epsilon$  15500).

Una porción de este material (200 mg) se di-  
 solvió en agua (3 ml) y la solución resultante se diluyó  
 con acetona (18 ml) hasta que justamente se volvió tur-  
 15 bia. Al dejarla en reposo a 0°, la solución depositó -  
 cristales en forma de agujas que se recogieron, se lava-  
 ron y se secaron para dar el ácido del título (171 mg),  
 $[\alpha]_D +61,5$  ( $c$  1,07; H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaOH acuoso 0,1N) 258  
 20 nm ( $\epsilon$  16410),  $\nu_{\text{máx}}$  (Nujol) 2800-2500 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1806 ( $\beta$ -  
 -lactama), 1698 (enol-éter) y 1588 cm<sup>-1</sup> (carboxilato),  
 $\tau$  (D<sub>2</sub>O) 4,20 (d, J 3Hz, C-5 H), 4,98 (s, C-3 H), 5,14 (t,  
 J 8 Hz, =CH-), 6,30 (d, J 8Hz, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6,39 y 6,86 (dd,  
 J 17 y 3Hz; d, J 17Hz, protones C-6).

#### Ejemplo 5

25 (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de sodio

Se añadió zinc en polvo (1,9 g) en pequeñas  
 porciones a lo largo de un período de 2 horas a una solu-  
 ción agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-car-  
 30 boxilato de 4-nitrobenzilo (1,5 g) en tetrahidrofurano  
 (80 ml) y agua (50 ml) que se mantuvo a 0° por enfriamien

1 to y a pH 4,3 mediante la adición gota a gota de ácido clor-  
hídrico N. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas  
más, se filtró y se repartió entre acetato de etilo (150  
5 ml) y agua (100 ml). Se hizo pasar sulfuro de hidrógeno  
a través de la mezcla bifásica y el pH de la fase acuosa  
se mantuvo entre 2,5 y 4,5 por adición de solución N de hi-  
dróxido de sodio. Cuando el pH se hubo estabilizado en  
4,5, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas  
y la capa orgánica separada se extrajo con solución acuosa  
10 0,5N de hidrogenocarbonato de sodio (x 3). Estos extractos  
se reunieron con la capa acuosa separada, se lavó con ace-  
tato de etilo, se acidificó a pH2 con ácido clorhídrico 2N  
y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico  
se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se trató con  
15 una solución de 2-etilhexanoato de sodio (0,6 g) en aceta-  
to de etilo. La solución resultante se concentró a aproxi-  
madamente 2 ml y se diluyó lentamente con éter. Se reco-  
gió el precipitado, se lavó con éter y se secó para propor-  
cionar la sal del título (0,45 g),  $[\alpha]_D^{20} +51^{\circ}$  (c 0,95; H<sub>2</sub>O),  
20  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaOH acuoso 0,1N) 258 nm ( $\epsilon$  14100),  $\nu_{\text{máx}}$   
(Nujol) 2100 (azida), 1782 ( $\beta$ -lactama), 1688 (enol-éter)  
y 1614 cm<sup>-1</sup> (carboxilato);  $\gamma$  (D<sub>2</sub>O) 4,19 (d, J 3 Hz, C-5H),  
4,92 (s, C-3 H), 5,01 (t, J 8 Hz, =CH-), 6,03 (d, J 9Hz,  
-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 6,36 y 6,84 (dd, J 17 y 3 Hz, d, J 17Hz, protones  
25 C-6).

#### Ejemplo 6

(3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de metilo

Una solución acuosa de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetili-  
den)clavam-3-carboxilato de sodio (0,2 g) se acidificó con  
30 ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La

1 solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se  
trató a 0° con un exceso de diazometano etéreo. La solu-  
ción se purgó con una corriente de nitrógeno durante 10  
minutos y se evaporó luego para dar el éster del título  
5 como un aceite (0,16 g),  $[\alpha]_D^{20} +66^\circ$  (c 0,85; CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$   
(NaOH acuoso 0,1 N) 258 nm ( $\epsilon$  15700),  $\gamma_{\text{máx}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 2100  
(azida), 1798 ( $\beta$ -lactama), 1748 (éster) y 1690 cm<sup>-1</sup> (enol-  
-éter);  $\nu$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,27 (d, J 3Hz, C-5 H), 4,88 (s, C-3H),  
10 5,15 (t, J 8Hz, =CH-), 6,13 (d, J 8Hz, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 6,20 (s,  
CH<sub>3</sub>), 6,49 y 6,92 (dd, J 17 y 3Hz, d, J 17 Hz, protones  
C-6).

#### Ejemplo 7

#### (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de metilo

Una solución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-  
15 etiliden)clavam-3-carboxilato de metilo (2,0 g) en atmósfera  
de nitrógeno se enfrió a -50° y se trató con piridina (2,17  
ml) seguida por bromuro de tionilo (0,92 ml) en acetato de  
etilo (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10  
minutos a -45° y se vertió luego en agua (80 ml). La fase  
20 orgánica separada se añadió a una suspensión agitada de  
azida de sodio (0,71 g) en una mezcla de agua (8 ml) y ace-  
tona (55 ml) a -5°. Se añadió gota a gota ácido acético  
(0,2 ml) y se dejó que la mezcla se calentase a la tempera-  
tura ambiente. Después de 15 minutos, la solución resultan-  
25 te se repartió entre agua (150 ml) y éter (100 ml). La  
capa orgánica separada se lavó con agua y con salmuera sa-  
turada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y  
se evaporó para dar el éster del título en forma de un acei-  
te (0,79 g),  $[\alpha]_D^{20} +63^\circ$  (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaOH acuo-  
30 so 0,1 N) 258 nm ( $\epsilon$  15260). Los espectros RMN e IR eran

1 similares a los descritos en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

(3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo

5 Una solución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-hidroxi-  
etiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (1,0 g) en éter  
(20 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a  $-55^{\circ}$  y se  
trató con piridina (0,8 ml) seguida por bromuro de tionilo  
(0,34 ml) en éter (5 ml). La mezcla resultante se agitó  
10 durante 10 minutos a aproximadamente  $-45^{\circ}$  y se vertió des-  
pués en agua. La fase orgánica se lavó con agua y se tra-  
tó después con una solución de azida de sodio (0,26 g) en  
una mezcla de agua (3 ml) y acetona (20 ml). La mezcla  
resultante se concentró por evaporación hasta volverse  
15 homogénea; se trató con ácido acético (aproximadamente 0,2  
ml) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante  
10 minutos. La solución se repartió entre éter y agua, y  
la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La solu-  
ción seca se concentró a aproximadamente 10 ml y se some-  
20 tió a cromatografía en una columna seca de gel de sílice  
con éter como eluyente. Las fracciones apropiadas se reu-  
nieron y se evaporaron para dar un aceite. El aceite se  
redisolvió en cloroformo y se evaporó para dar el éster  
del título como un aceite (0,395 g),  $\nu$  máx (CHBr<sub>3</sub>) 2100  
25 (azida), 1792 ( $\beta$ -lactama), 1744 (éster) y 1688 cm<sup>-1</sup> -  
(enol-éter);  $\gamma$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,62 (s, protones aromáticos),  
4,29 (d, J 3Hz, C-5 H), 4,79 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 4,86 (s, C-3 H),  
5,20 (t, J 8Hz, =CH-), 6,17 (d, J 8Hz, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 6,50 y  
6,96 (dd, J 17 y 3 Hz, d, J 17Hz, protones C-6).

30

1 - Ejemplo 9Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico

5 Se añadió zinc en polvo (10,0 g) en pequeñas porciones a lo largo de un período de 1 hora a una solución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-amidoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo (2,5 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (130 ml) y agua (30 ml) que se mantuvo a 0° por enfriamiento y a un pH de 4,5 por adición gota a gota de ácido clorhídrico N. La mezcla de reacción se agitó durante 10 2,5 horas más y se repartió después entre agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se hizo pasar sulfuro de hidrógeno a través de la mezcla y el pH de la fase acuosa se mantuvo a aproximadamente 3 por adición de solución N de hidróxido de sodio. Cuando el pH se hubo estabilizado, 15 la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo y se licuó. El residuo se agitó con metanol y se separó por filtración algo de material insoluble. La solución se concentró a aproximadamente 25 ml y el cloruro de sodio precipitado se separó por filtración. El filtrado se diluyó con éter y el precipitado resultante se recogió, se lavó y se secó para dar el ácido del título (0,94 g). Los espectros RMN e IR eran similares a los descritos en el Ejemplo 4.

25 Ejemplo 10(3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo

30 Una solución agitada de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (0,1 g) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se trató con zinc en pol

1 vo (0,2 g) en pequeñas porciones a lo largo de un período  
de 5 minutos mientras que el pH se mantenía entre 2 y 4  
por adición gota a gota de ácido clorhídrico 2N. La mezcla  
5 resultante se decantó del residuo de zinc y se repartió  
entre salmuera y acetato de etilo. La fase acuosa se ex-  
trajo, a pH 5, con acetato de etilo. El extracto orgánico  
se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar una  
goma. La goma se redisolvió en cloroformo y se evaporó  
para dar el éster del título en forma de una espuma (0,092  
10 g),  $\nu$  máx (CHBr<sub>3</sub>) 3320(NH<sub>2</sub>), 1798 ( $\beta$ -lactama), 1740  
(éster) y 1696 cm<sup>-1</sup> (enol éter);  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,62 (s, pro-  
tones aromáticos), 4,31 (d, J 2Hz, C-5 H), 4,80 (s, CH<sub>2</sub>Ph),  
4,86 (s, C-3 H), 5,08 (d, J 7Hz, =CH-), 6,41 (d, J 7Hz,  
-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6,58 y 6,80 (dd, J 17 y 2Hz, d, J 17Hz, protones  
15 C-6).

#### Ejemplo 11

#### (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de metilo

Se añadió zinc en polvo (1,2 g) en porciones por  
espacio de un período de 20 minutos a una solución agita-  
20 da de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato  
de metilo (0,5 g) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (15  
ml) que se mantuvo a 0° por enfriamiento y a un pH de 4-4,5  
por adición gota a gota de ácido clorhídrico N. La mezcla  
se agitó durante 20 minutos más y después de ello se fil-  
25 tró y se repartió entre salmuera saturada a pH 7,2 y ace-  
tato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo con más  
acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se se-  
caron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar  
el éster del título en forma de una goma,  $\nu$  máx (CHBr<sub>3</sub>)  
30 1790 ( $\beta$ -lactama) y 1750 cm<sup>-1</sup> (éster);  $\tau$  (SODM-d<sub>6</sub>) 4,17

1 (d, J 2Hz, C-5H), 4,68 (s, C-3 H), 5,16 (t, J 7Hz, =CH-),  
6,21 (s, CH<sub>3</sub>), 6,54 (m, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6,3-6,9 (m, protones C-6).

Ejemplo 12

5 Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico,  
4-toluensulfonato

Una solución de ácido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-2-carboxílico (100 mg) y ácido 4-toluensulfónico monohidratado (90 mg) en agua (10 ml) se liofilizó para proporcionar la sal del título,  $\nu$  máx (Nujol) 2700 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1794 ( $\beta$ -lactama), 1730 (carboxilo), 1700 (enol éter) y 1200 cm<sup>-1</sup> (sulfonato);  $\nu$  (D<sub>2</sub>O) 2,30 y 2,65 (dobletes, J 8Hz, protones aromáticos), 4,20 (d, J 3 Hz, C-5H), 4,75 (s, C-3 H), 5,08 (t, J 7Hz, =CH-), 6,31 (d, J 7Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>), 6,39 y 6,82 (dd, J 17 y 3Hz, d, J 17 Hz, protones C-6) y 7,61 (CH<sub>3</sub>).

15 Ejemplo 13

Acido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico

Una solución de (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo en acetato de etilo (10 ml) se preparó a partir de (3R,5R,Z)-2-(2-azidoetiliden)clavam-3-carboxilato de bencilo (0,49 g) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 10. La solución se diluyó con etanol (10 ml) y la mezcla se hidrogenó empleando paladio al 10% sobre carbón vegetal como catalizador (0,35 g) durante 20 minutos a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Se añadió agua (10 ml), y se separó el catalizador por filtración. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y se liofilizó para dar el ácido del título (0,04 g) en forma de una espuma. Los espectros RMN e IR se asemejaban a los descritos en el Ejemplo 3.

1 Ejemplos A-C

5 En estos Ejemplos, se utiliza el ácido (3R, 5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico (en forma de betaina) como gránulos densificados que contienen 1% de estearato de magnesio, los cuales se preparan como sigue:

10 Se mezcla el ácido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico con 1% de estearato de magnesio y se preparan barras de tabletas por compresión directa en una máquina de preparación de tabletas. Se rompen las barras mediante una serie de tamices (1,68 mm, 1,19 mm y 0,841 mm de abertura de malla) en un granulador rotativo para producir gránulos densificados que fluyen libremente con una densidad a granel aparente de aproximadamente 0,7 g por ml (método BSS).

15 Los gránulos de ampicilina trihidratada (utilizados en el Ejemplo B) pueden prepararse de un modo similar.

Ejemplo A

20 Fórmula por tableta

Gránulos densificados de ácido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)-clavam-3-carboxílico que contienen 1% de estearato de magnesio.....	252,5 mg
Lauril-sulfato de sodio .....	1,25 mg
25 Microcelulosa cristalina, calidad Avicel PH 101, para un peso del núcleo de la tableta de .....	325 mg

Método de preparación

30 Se mezcla lauril-sulfato de sodio con un peso igual de Avicel y se hace pasar la mezcla a través de un

- 1 - tamiz de 420 micras de abertura. Se mezclan juntos los  
gránulos de la amina, la mezcla de lauril-sulfato de so-  
dio-Avicel y el resto del Avicel, y se comprimen sobre  
troqueles cóncavos profundos, de 9,5 mm de diámetro. Se  
5 toman precauciones para evitar una exposición innecesaria  
a la luz y condiciones de humedad elevada.

Ejemplo B

Fórmula por cápsula

10	Gránulos densificados de ácido (3R,5R,Z)-2- -(2-aminoetiliden)clavam-3-carboxílico que contienen 1% de estearato de magnesio .....	252,5 mg
	Lauril-sulfato de sodio .....	1,25 mg
15	Gránulos densificados de ampicilina trihi- dratada que contienen 1% de estearato de magnesio, equivalentes a 250 mg de ampici- lina (aproximadamente) .....	300,0 mg
	Almidón-glicolato de sodio (Primojel) .....	<u>11,5 mg</u>
	Peso deseado de llenado de la cápsula...	565,25 mg

Método de preparación

- 20 Se separa una proporción de gránulos finos  
que pasan por un tamiz de 420 micras de abertura igual al  
peso de Primojel a partir de los gránulos densificados a  
granel de la amina y se mezcla con el Primojel. Se añade  
el lauril-sulfato de sodio, y se mezcla. Se añade la mez-  
25 cla a la masa principal y se mezcla de nuevo. Se mezcla  
con los gránulos de ampicilina. Se introducen los gránu-  
los compuestos en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0  
(tipo de cierre ajustado) en una máquina de llenado de  
cápsulas. Se toman precauciones para evitar una exposi-  
30 ción innecesaria a la luz y a condiciones de humedad ele

1 vada.

Ejemplo C

Polvo Seco para Inyección

5 Se introduce ácido (3R,5R,Z)-2-(2-aminoetiliden)  
clavam-3-carboxílico estéril (500 mg) en viales de vidrio,  
realizándose el llenado asépticamente, bajo una atmósfera  
protectora de nitrógeno. Se cierran los viales utilizan-  
do discos o tapones de caucho mantenidos en posición por  
10 medio de anillos de cierre hermético de aluminio, evitán-  
dose de este modo el intercambio de gases o la entrada de  
micro-organismos. Se constituye el producto por disolu-  
ción en Agua para Inyecciones inmediatamente antes de su  
administración. Pueden utilizarse otros vehículos esté-  
riles adecuados en lugar del Agua para Inyecciones.

15

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

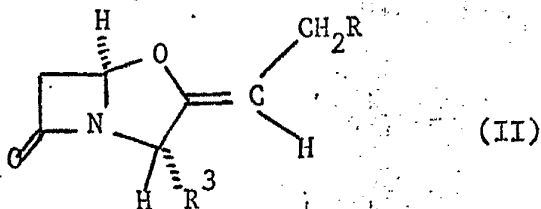
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

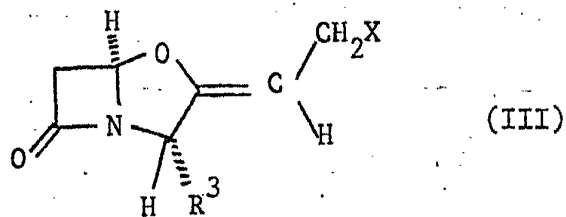
1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido clavulánico de la fórmula (II)

15



en la que R es un grupo azido y R<sup>3</sup> es un grupo carboxilo o carboxilo esterificado, en el que un compuesto de la fórmula (III)

20



25

(en la que R<sup>3</sup> es un grupo carboxilo esterificado y X es un átomo o grupo fácilmente reemplazable) se hace reaccionar con una azida, seguido, si se desea, por desesterificación.

30

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin

1      dicación 1<sup>a</sup>, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo carboxilo esterificado derivado de un alcohol alifático o aralifático, un fenol o un estannanol.

5      3<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup> o la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo carboxilo esterificado -COOR<sup>4</sup> en el que R<sup>4</sup> representa un grupo alcohilo o alquenilo recto o ramificado, sustituido o insustituido, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; un grupo aralcohilo que tiene hasta 20 átomos de carbono; un grupo arilo que tiene hasta 12 átomos de carbono; un grupo cicloalcohilo que contiene hasta 12 átomos de carbono, y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos en el sistema de anillos, o un grupo estannilo que tiene hasta 24 átomos de carbono.

15      4<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3<sup>a</sup>, en el que -COOR<sup>4</sup> es un grupo éster metabólicamente lábil.

20      5<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2<sup>a</sup> o la reivindicación 3<sup>a</sup>, en el que R<sup>4</sup> es un grupo difenilmetilo, un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido por un grupo o, ó p-nitro, p-metoxi ó p-metilo, y R representa un grupo azido.

25      6<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que R<sup>4</sup> representa un grupo p-nitrobencilo.

7<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>, en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo aciloxi.

30      8<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7<sup>a</sup>, en el que X representa un átomo de cloro o de

1 bromo.

9<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7<sup>a</sup>, en el que X representa un grupo mesiloxi o tosiloxi.

5 10<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 9<sup>a</sup>, en el que la azida es una azida de metal alcalino o una azida orgánica.

11<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10<sup>a</sup>, en el que se emplea azida de sodio.

10 12<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10<sup>a</sup>, en el que la azida es una azida de tetraalcoholamonio o tetraalcoholguanidinio.

15 13<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup>, en el que un azido-éster formado inicialmente se desesterifica para dar el azido-ácido de la fórmula (II) en el que R es -N<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> es carboxilo.

20 14<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13<sup>a</sup>, en el que R<sup>3</sup> en dicho azido-éster es un grupo p-nitrobenciloxicarbonilo y la desesterificación se efectúa por reducción selectiva sin reducción sustancial del grupo azido.

25 15<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13<sup>a</sup> o la reivindicación 14<sup>a</sup>, en el que el azido-ácido producido se somete a reesterificación.

16<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13<sup>a</sup> o la reivindicación 14<sup>a</sup>, en el que el azido-ácido producido se convierte en una sal del mismo.

30 17<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido clavulánico.

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30. MAY 1978

P.A.

10

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

