

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

ES

11  
21  
22

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| NUMERO                | 483.889/0         |
| FECHA DE PRESENTACION | 4 septiembre 1979 |

A1

PATENTE DE INVENCION

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>60 PRIORIDADES:</p>   |   |   |
| <p>61 NUMERO</p> <p>35642/78</p>   | <p>62 FECHA</p> <p>5.9.1978</p>   | <p>63 PAIS</p> <p>Inglaterra</p>            |
| <p>64 FECHA DE PUBLICIDAD</p>  | <p>65 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07D 498/04; A61K 31/34, 31/40</p> | <p>66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p> |
| <p>67 TITULO DE LA INVENCION</p> <p>UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DEL ACIDO CIAVULANICO.</p> |   |   |
| <p>71 SOLICITANTE (S)</p> <p>BEECHAM GROUP LIMITED.-</p>   |   |   |
| <p>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</p> <p>Beecham House, Great West Road-Brentford, Middlesex Gran Bretaña.</p>          |   |   |
| <p>72 INVENTOR (ES)</p> <p>John Sydney Davies y Iskander Ishu Zomaya, Ambos de nacionalidad británica.</p>         |   |   |
| <p>73 TITULAR (ES)</p> <p>El mismo solicitante.</p>  |   |   |
| <p>74 REPRESENTANTE</p> <p>DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.</p>  |   |   |

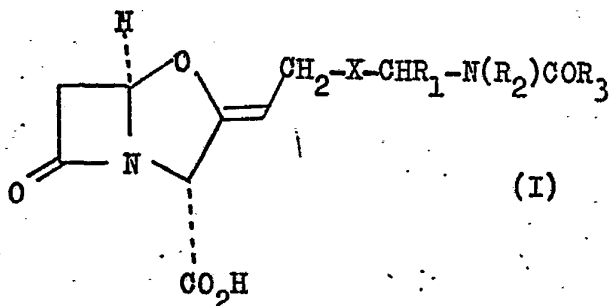
1 Esta invención se refiere a nuevos derivados del ácido clavulánico, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos para su preparación.

5 En la patente belga nº 850.779 se indica que pueden prepararse tioéteres de ácido clavulánico por reacción de un éster del ácido clavulánico con un tiol u otro agente tio-  
10 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

10 también se refiere a tioéteres de ácido clavulánico. Ahora se ha hallado que pueden prepararse ciertos nuevos derivados tiólicos que presentan una gama útil de propiedades inhibitoras de la  $\beta$ -lactamasa y, por lo tanto, sirven para ampliar el espectro de las penicilinas y cefalosporinas. Además, es-  
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

15 tos compuestos poseen propiedades antibacterianas.

15 Esta invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



20 y sales y ésteres de los mismos, donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo;  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente hidrógeno, arilo, aralquilo,  
25 alquilo inferior o alquilo inferior sustituido o bien  $R_3$  está unido a  $R_1$  para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros o está unido a  $R_2$  para formar un anillo de 5 o 6 miembros y X es S, SO o SO<sub>2</sub>.

30 En el sentido utilizado aquí, el término "inferior" significa que el grupo no contiene más de 6 átomos de carbono

1 no y más adecuadamente no contiene más de 4 átomos de carbono.

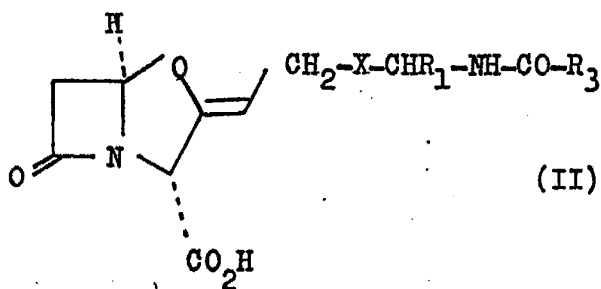
5 En el sentido utilizado aquí, el término "arilo" significa un grupo fenilo, tienilo o furilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior.

En el sentido utilizado aquí, el término "aralquilo" significa un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo.

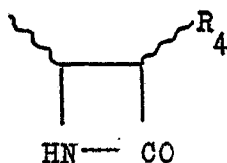
10 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo sustituido" significa un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo ácido carboxílico o una sal o un éster alquílico inferior o aralquílico de dicho ácido carboxílico o con un grupo amino o arilo.

15 En el sentido utilizado aquí, el término "ariloxialquilo" significa un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo O-arilo.

Adecuadamente, el compuesto de esta invención responde a la fórmula (II):

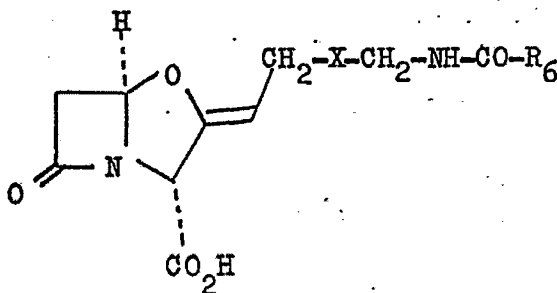


25 o una sal del mismo, donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido o bien  $R_1$  y  $R_3$  están unidos de manera que el radical  $CHR_1NHCOR_3$  forma un grupo de subfórmula (a):



1  
5 donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $NHCOR_5$  y  $R_5$  es un grupo alquilo inferior, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior), arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxi inferior o ariloxi y X es S, SO o  $OS_2$ .

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

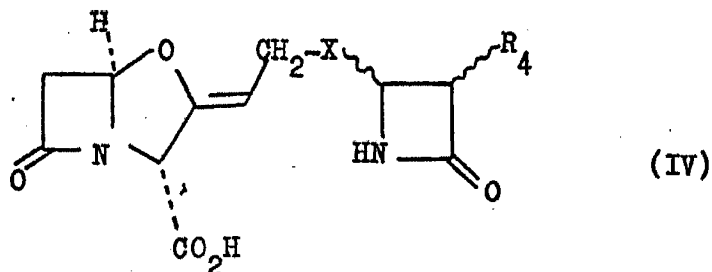


15 y sales y ésteres de los mismos, donde  $R_6$  es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido y X es S, SO o  $SO_2$ .

20 Adecuadamente  $R_6$  es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de hasta 4 átomos de carbono; un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo; un grupo bencilo, o un grupo bencilo sustituido  
25 con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo.

Los significados preferidos de  $R_6$  son metilo, etilo y fenilo.

30 Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (II) son los de fórmula (IV)



10

y sus sales y ésteres, donde  $R_4$  es el definido en relación con la subfórmula (a) y X es S, SO o  $SO_2$ .

Adecuadamente,  $R_4$  es un átomo de hidrógeno.

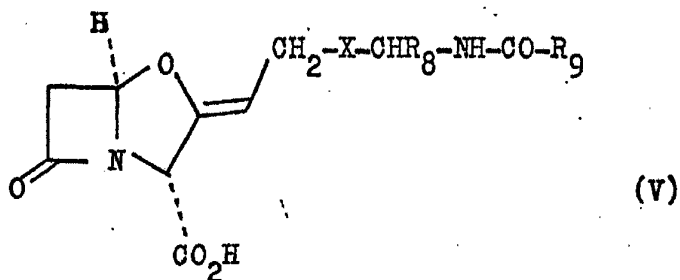
15

Adecuadamente,  $R_4$  es un grupo  $NHCOR_7$ , donde  $R_7$  es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de hasta 4 átomos de carbono; un grupo arilo; un grupo aralquilo o un grupo ariloxialquilo. Análogamente,  $R_7$  puede ser un grupo alcoxi de hasta 4 átomos de carbono o un grupo ariloxi.

Los significados preferidos de  $R_7$  son metilo, etilo, fenilo, bencilo, fenoximetilo, p-metoxifenilo, p-metoxifenoximetilo, etoxietilo y grupos similares.

20

Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (I) son los de fórmula (V):



30

y sus sales y ésteres, donde  $R_8$  es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo;  $R_9$  es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido y X es S, SO o  $SO_2$ .

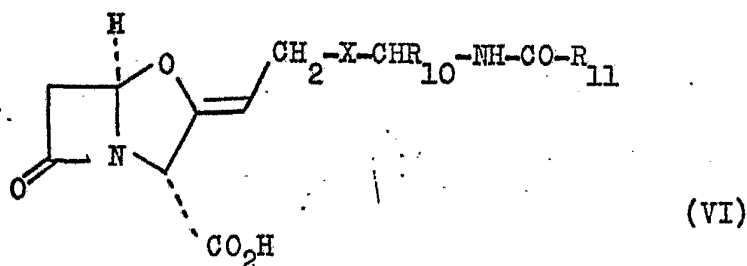
Son significados adecuados de  $R_8$  los grupos metilo, eti-

1 lo, n-propilo, n-butilo y fenilo. Un significado preferido de  $R_8$  es metilo.

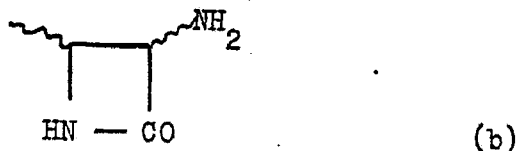
5 Adecuadamente,  $R_9$  es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de hasta 4 átomos de carbono; un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo; un grupo bencilo o un grupo bencilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo.

10 Son significados preferidos de  $R_9$  los grupos metilo, etilo y fenilo.

Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (J) son los de fórmula (VI):



20 y sales y ésteres de los mismos, donde  $R_{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y  $R_{11}$  es un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo amino y opcionalmente con un grupo arilo o bien  $R_{10}$  y  $R_{11}$  están unidos de manera que el radical  $CHR_{10}-NH-CO-R_{11}$  forma un grupo de subfórmula (b):

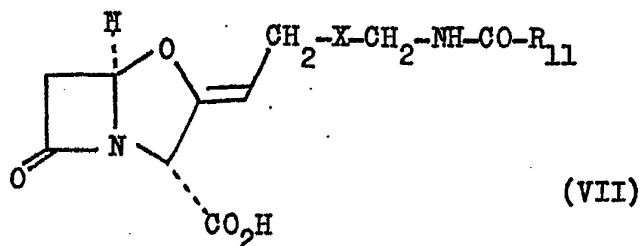


30 y X es S, SO o  $SO_2$ .

Adecuadamente,  $R_{10}$  es un átomo de hidrógeno. Adecuadamen

1 te,  $R_{10}$  es un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, sien  
do preferidos los grupos metilo y etilo.

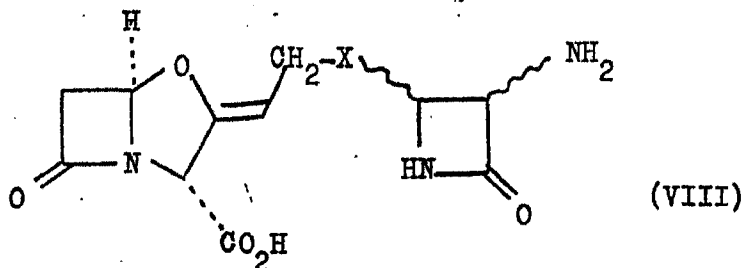
Un subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (VI) son  
los de fórmula (VII):,



10 y sus sales y ésteres, donde  $R_{11}$  es un grupo alquilo de hasta  
4 átomos de carbono sustituido con un grupo amino o bien  $R_{11}$   
es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido  
con un grupo amino y con un grupo arilo y X es S, SO o  $SO_2$ .

15 Son significados preferidos de  $R_{11}$  los grupos donde el  
sustituyente amino se encuentra en el átomo de carbono  $\alpha$ , por  
ejemplo los grupos aminometilo,  $\alpha$ -aminoetilo,  $\alpha$ -aminobencilo  
y similares.

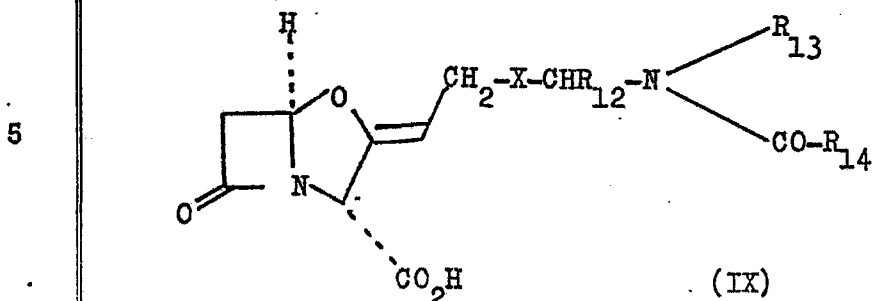
Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (VI) son  
los compuestos de fórmula (VIII):



25 y sus sales y ésteres, donde X es S, SO o  $SO_2$ . El compuesto  
de fórmula (VIII) puede encontrarse en la configuración cis  
o trans alrededor de la  $\beta$ -lactama monocíclica o puede encon-  
trarse en forma de mezclas de estos isómeros.

30 Otro subgrupo adecuado de compuestos de fórmula (I) son

1 los de fórmula (IX):



10 y sus sales y ésteres, donde  $R_{12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo;  $R_{13}$  es un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido y  $R_{14}$  es un grupo alquilo inferior o está unido a  $R_{12}$  para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros o está unido a  $R_{13}$  para formar un anillo de 5 o 6 miembros y X es S, SO o  $SO_2$ .

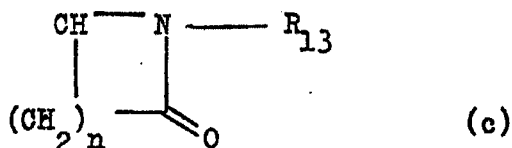
15 Los significados acíclicos adecuados para  $R_{12}$  son el átomo de hidrógeno y los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y fenilo. El átomo de hidrógeno es un significado acíclico especialmente adecuado para  $R_{12}$ , así como el grupo metilo.

20 Los significados acíclicos adecuados para  $R_{13}$  son un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de hasta 4 átomos de carbono; un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo; un grupo bencilo; o un grupo bencilo sustituido con un átomo de flúor o cloro o con un grupo metilo o metoxilo.

25 Los significados acíclicos preferidos de  $R_{13}$  son un grupo metilo, etilo o fenilo y el grupo carboximetilo opcionalmente salificado o esterificado.

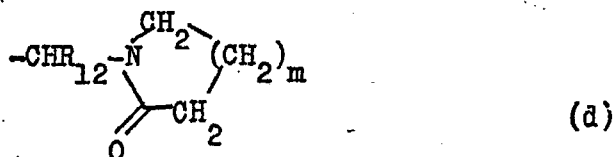
30 Los significados adecuados de  $-CHR_{12}-N(R_{13})COR_{14}$ , cuando

1  $R_{12}$  y  $R_{14}$  están unidos entre sí, son los de subfórmula (c):



donde  $n$  es 1, 2 o 3 y  $R_{13}$  es un radical acílico como el definido en relación con la fórmula (VII).

Los significados adecuados de  $-\text{CHR}_{12}-\text{N}-(\text{R}_{13})\text{COR}_{14}$ , cuando  $R_{13}$  y  $R_{14}$  están unidos entre sí, son los de subfórmula (d):

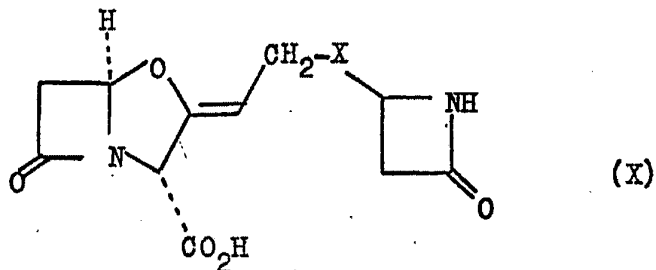


15 donde  $m$  es 1 o 2 y  $R_{12}$  es un radical acílico como el definido en relación con la fórmula (IX).

En la subfórmula (c), favorablemente  $n$  es 1 y  $R_{13}$  es un grupo carboximetilo opcionalmente salificado o esterificado.

En la subfórmula (d), convenientemente  $R_{12}$  es un átomo de hidrógeno.

20 Un aspecto preferido de esta invención es el proporcionado por el compuesto de fórmula (X):

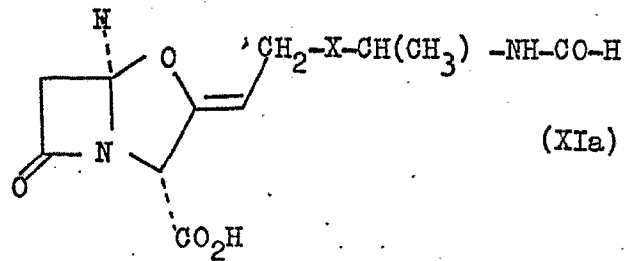


y sus sales y ésteres, donde  $X$  es S, SO o  $\text{SO}_2$ .

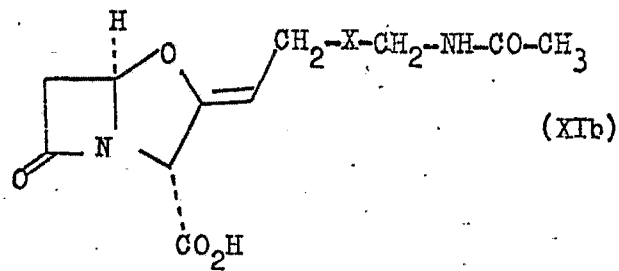
30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (X) constituyen un aspecto especialmente preferido de esta invención.

1 Otros aspectos preferidos de esta invención son los proporcionados por los compuestos de fórmulas (XI)-(XIV):

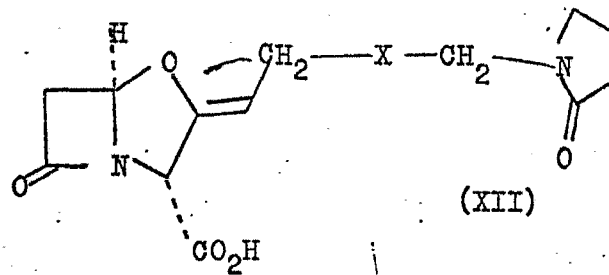
5



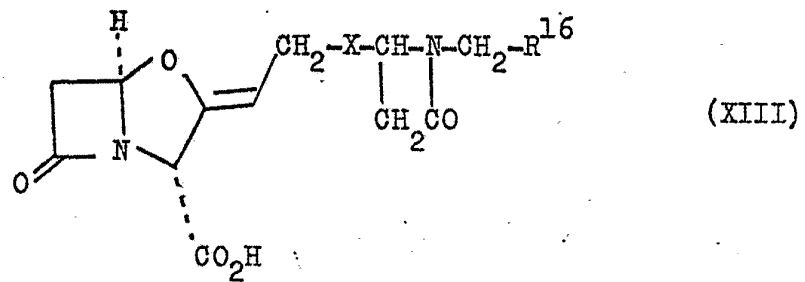
10



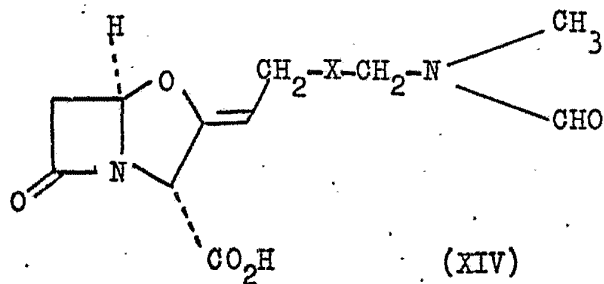
15



20



25



30

1 y sales y ésteres de los mismos, donde R<sup>16</sup> es H o CO<sub>2</sub>H y X es S, SO o SO<sub>2</sub>.

5 Los compuestos de fórmula (I) se presentan adecuadamente como ácido libre o como sal y mejor todavía en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente, los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de ácido libre pero mejor en forma de sal. Las sales adecuadas son las de metales alcalinos o alcalino-térreos como las sales de litio, sodio, potasio, calcio o magnesio.

10 Otras sales adecuadas son las sales amónicas y las sales de aminas como alquilaminas inferiores, v.g. metilamina, etilamina, dimetilamina o similares o sales de bases cíclicas como pirrolidina o sales de amonio cuaternario como la sal de tetrametilamonio. Son sales especialmente adecuadas las de litio (empleada como intermedio), sodio, potasio, calcio y magnesio. Una sal preferida es la sal sódica. Otra sal preferida es la sal potásica. Otra sal preferida es la sal de litio. Otra sal preferida adicional es la sal de magnesio. Otra sal preferida es la sal de ter-butilamina [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>].

15 20 Las sales anteriores también son las preferidas en el caso de los compuestos de fórmulas (II), (III) y (VII)-(XII). Una excepción a la regla anterior se produce cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino. En estas circunstancias, la forma más adecuada del compuesto de fórmula (I) es la zwitteriónica.

25 Como las sales de los compuestos de esta invención se destinan fundamentalmente a uso farmacéutico, el lector observará que son especialmente preferidas las sales farmacéuticamente aceptables.

30 Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I)-

1 (XII) son los de subfórmulas (e) y (f):



10 donde  $A^1$  es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o aciloxi de 1 a 7 átomos de carbono;  $A^2$  es un grupo alquenilo de hasta 5 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo nitro o alquilo o alcóxilo de hasta 4 átomos de carbono y  $A^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo nitro o alquilo o alcóxilo de hasta 4 átomos de carbono.

15 | En el sentido utilizado aquí, el término "aciloxi" tiene su significado habitual de acilo carboxílico no sustituido.

20 Ciertos grupos  $A^1$  preferidos son los grupos metilo, etilo, metoximetilo, acetoximetilo, acetoxietilo, ftalidilo, etoxicarboniloximetilo,  $\alpha$ -etoxicarboniloxietilo, pivaloiloximetilo y similares.

25 Ciertos grupos  $A^2$  preferidos son los grupos fenilo, metoxifenilo y nitrofenilo. Un radical  $A^3$  especialmente preferido es el átomo de hidrógeno.

30 Las sales de los compuestos de fórmulas (I)-(XIV) se consideran fundamentalmente agentes farmacéuticos aunque también pueden emplearse como intermedios, por ejemplo en la preparación de otras sales o en la preparación del ácido original o de los ésteres. Los compuestos de fórmulas (I)-(XIV) se consideran fundamentalmente compuestos intermedios en la prepa-

1 ración de las sales no tóxicas pero también pueden ser emplea  
dos como agentes farmacéuticos.

5 Los compuestos de esta invención donde el átomo de carbono de la cadena lateral entre los átomos de oxígeno y nitrógeno está sustituido con un grupo diferente de hidrógeno pueden encontrarse en las formas R o S, aunque por comodidad de preparación se prefiere la mezcla R,S.

En cualquiera de los compuestos de fórmulas (I) a (XIV) X es adecuadamente S.

10 En cualquiera de los compuestos de fórmulas (I) a (XIV) X es adecuadamente SO.

15 En cualquiera de los compuestos de fórmulas (I) a (XIV) X es adecuadamente SO<sub>2</sub>. Estos compuestos son preferidos porque son menos odoríferos que los compuestos donde X es S o incluso SO. Además, estos compuestos son más estables y más fáciles de manipular que los de un nivel menor de oxidación.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones de la invención son adecuadas para administración oral, tópica o parenteral y pueden ser utilizadas para el tratamiento de las infecciones en los mamíferos, incluido el hombre.

25 Las formas adecuadas de las composiciones de esta invención son tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos reconstituibles y formas estériles adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones pueden con  
30 tener los materiales convencionales farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo

1 con la práctica farmacéutica convencional en la forma cono-  
cida por los expertos en el campo de la formulación de anti-  
bióticos tales como los antibióticos de  $\beta$ -lactama. Estas com-  
5 posiciones pueden ser formuladas por métodos conocidos por  
ejemplo mezclando. Preferiblemente, estas formulaciones se  
preparan en un ambiente seco y se formulan a partir de in-  
gredientes secos.

10 Las composiciones inyectables o infusibles de las sales  
de los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuadas  
ya que después de la administración por inyección o infusión  
se alcanzan altos niveles en sangre del compuesto de fórmula  
(I). Por lo tanto, un aspecto de composición preferido de  
esta invención es una sal inyectable de un compuesto de fór-  
15 mula (I) en forma estéril, por ejemplo la sal estéril de so-  
dio o potasio.

En el caso más adecuado, la composición se encuentra en  
forma de dosis unitaria. Las composiciones en forma de dosis  
unitarias que contienen un compuesto de fórmula (I) o una  
20 sal o éster del mismo adecuadas para administración oral  
constituyen otro nuevo aspecto de composición preferido de  
esta invención.

25 Las composiciones de esta invención contienen preferible-  
mente una sal no tóxica de un compuesto de la invención, por  
ejemplo una sal sódica o potásica o una sal con una amina no  
tóxica. Una sal preferida para esta aplicación es la sal só-  
dica. Otra sal preferida para la misma aplicación es la sal  
potásica.

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o ésteres pue-  
den encontrarse en las composiciones como agentes terapéuti-  
cos únicos o junto con otros agentes terapéuticos tales co-

1 mo un antibiótico de  $\beta$ -lactama. Los antibióticos de  $\beta$ -lacta-  
ma cuya inclusión en las composiciones de esta invención es  
adecuada son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina,  
5 carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxi-  
cilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, cefatriazina,  
pirbenicilina,  $\alpha$ -sulfoniloxibencilpenicilina, cefaloridina,  
cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefacetilo, nafato de  
cefamandol, cefapirina, cefradina, 4-hidroxicefalexina, ce-  
faparol, cefaloglicina y otras penicilinas y cefalosporinas  
10 muy conocidas o pro-drogas de las mismas tales como hetaci-  
lina, metampicilina, 4-acetoxiampicilina, los ésteres aceto-  
ximetílico,  $\alpha$ -etoxicarboniloxietílico, pivaloiloximetílico  
o ftalidílico de la ampicilina o de la amoxicilina o los és-  
teres fenílico, tolílico o indanfílico de la carbenicilina o  
15 de la ticarcilina o similares. Estos compuestos se utilizan  
frecuentemente en forma de hidrato y/o de sal, como la sal  
sódica o potásica de un grupo carboxilo, o el hidrocioruro  
de las funciones amino y similares. También son adecuadas la  
mezlocilina y la azolcilina y sus sales.

20 Naturalmente, si la penicilina o cefalosporina presente  
en la composición no es adecuada para la administración por  
vía oral, entonces la composición se adapta a la administra-  
ción parenteral.

25 Cuando se encuentran junto con una cefalosporina o peni-  
cilina, la relación de compuesto de fórmula (I) o de su sal  
o éster respecto al otro agente antibacteriano puede variar  
dentro de amplios límites, por ejemplo entre 3:1 y 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.

30 La cantidad total de compuesto de fórmula (I) en cual-

1        quier dosis unitaria estará comprendida normalmente entre 25  
y 1000 mg y habitualmente será de 50 a 500 mg, por ejemplo  
alrededor de 62,5, 100, 125, 150, 200 o 250 mg.

5        Las composiciones de esta invención pueden utilizarse para  
el tratamiento de las infecciones de, entre otros, el tracto  
respiratorio, el tracto urinario y los tejidos blandos del  
hombre y de la mastitis en el ganado vacuno.

10       Normalmente se administran de 50 a 1000 mg de los compues-  
tos de esta invención cada día de tratamiento pero más habi-  
tualmente entre 100 y 750 mg de dichos compuestos al día, por  
ejemplo en 1 a 6 dosis, más corrientemente en 2 a 4 dosis,  
por ejemplo en 3 dosis.

15       La penicilina o la cefalosporina en las composiciones si-  
nérgicas de esta invención se encuentran normalmente en las  
proporciones en las que se utilizan convencionalmente.

20       Son composiciones especialmente preferidas de esta inven-  
ción las que 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 fórmulas (I)-(XIV) o una sal o 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 una sal de un compuesto de fórmu-  
las (I)-(XIV).

25       En el caso más adecuado, se utiliza una sal farmacéutica-  
mente aceptable del compuesto de fórmula (X).

30       En el caso más adecuado, esta forma de la composición con-  
tiene ampicilina o una de sus sales o amoxicilina o una de  
sus sales. La ampicilina se encuentra adecuadamente en forma  
de ampicilina anhidra, trihidrato de ampicilina o ampicilina  
sódica. La amoxicilina se encuentra adecuadamente en forma de  
trihidrato de amoxicilina o amoxicilina sódica. Las composi-

1 ciones administrables por vía oral contienen normalmente el zwitterión y las composiciones inyectables contienen normalmente la sal sódica. Son especialmente preferidos el trihidrato de amoxicilina y la amoxicilina sódica.

5 Otras composiciones especialmente preferidas de esta invención contienen de 150 a 1000 mg de carbenicilina, ticarcilina o una prodroga de las mismas y de 25 a 500 mg de un compuesto de fórmulas (I)-(XIV) o una sal o éster de los mismos y más adecuadamente de 200 a 750 mg de ticarcilina y de 50 a 10 250 mg de una sal de un compuesto de fórmulas (I)-(XIV).

Naturalmente, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables.

15 Son sales especialmente adecuadas de la carbenicilina y de la ticarcilina sus sales disódicas. Las prodrogas adecuadas son las sales, habitualmente la sal sódica, o los ésteres  $\alpha$ -fenílico y  $\alpha$ -indanílico. Las composiciones que contienen las disales de las penicilinas se adecuarán a la administración por inyección y los ésteres de la penicilina se utilizarán para la administración oral.

20 Otras composiciones especialmente preferidas contienen cefazolina o, más adecuadamente, una sal farmacéuticamente aceptable tal como su sal sódica. Estas composiciones se adecuarán a la administración por inyección.

25 El peso de los antibióticos en estas composiciones se expresa como peso teóricamente disponible de antibiótico en la composición.

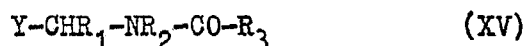
30 Las composiciones de esta invención pueden utilizarse para tratar las infecciones causadas por cepas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tales como Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Haemophilus

1 influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus  
vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis y si-  
milares, incluidas muchas cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa,  
por ejemplo también de Brannamella catarrhalis.

5 Las composiciones de esta invención pueden ser administra-  
das de manera que se consiga el efecto terapéutico sin que  
se observe ningún indicio evidente de toxicidad aguda.

Las composiciones de esta invención pueden beneficiarse  
de la formulación en condiciones secas.

10 Esta invención proporciona un procedimiento para la prepa-  
ración de compuestos de fórmula (I) o una sal o éster de los  
mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un  
éster de ácido 9-mercaptodesoxiclavulánico con un compuesto  
de fórmula (XV):



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos en relación con la fórmu-  
la (I) e Y es un grupo desplazable y después, si se desea,  
convertir el éster así producido en el ácido libre o en una  
sal del mismo y/o, si se desea, convertir el compuesto donde  
20 X es S en un compuesto donde X es SO o SO<sub>2</sub>.

Los radicales Y adecuados son los grupos desplazables  
tales como ésteres carboxílicos de fórmula OCOR<sup>15</sup> u OCOOR<sup>15</sup>,  
donde R<sup>15</sup> es un grupo orgánico inerte tal como un grupo alqui-  
lo inferior (como metilo, etilo, propilo o butilo), un grupo  
25 fenilo, bencilo, metoxifenilo, metilfenilo, halofenilo, nitro  
fenilo o similares o un grupo OCOH o cualquier otro radical  
desplazable por un nucleófilo tal como un átomo de halógeno,  
por ejemplo un átomo de cloro o bromo o un grupo hidroxilo.

30 Generalmente el procedimiento de esta invención tiene lu-  
gar en presencia de un catalizador como diacetato de cinc o

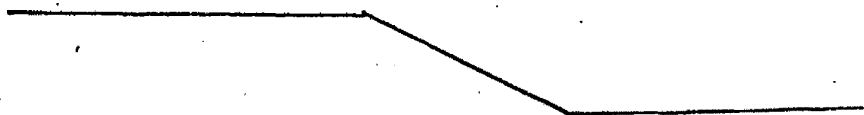
1 su equivalente químico cuando Y es un éster carboxílico o en  
presencia de una base no nucleófila y/u óxido de plata y/o  
una sal de plata soluble cuando Y es un átomo de halógeno o  
5 en presencia de un ácido de Lewis como trifluoruro de boro  
(por ejemplo, en forma de eterato) o de un agente deshidratan  
te como ácido p-toluensulfónico cuando Y es un grupo hiádro-  
xilo.

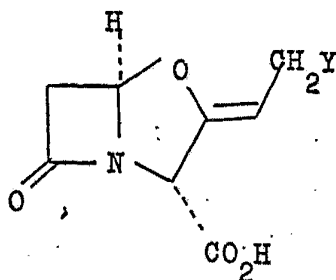
Naturalmente, cualquiera de los grupos amino opcionalmen-  
te presentes en los compuestos de fórmula (XV) debe ser pro-  
10 tegido durante la tioeterificación y el grupo protector debe  
ser separado después.

La tioeterificación puede realizarse a temperatura no ex-  
trema, baja, ambiente o elevada, por ejemplo entre  $-10^{\circ}$  y  
15  $120^{\circ}\text{C}$ ; por ejemplo la temperatura de la mezcla de reacción  
puede ser ligera o moderadamente elevada (v.g. de  $30^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ )  
cuando se emplea acetato de cinc como catalizador o reducida  
(v.g. de  $0^{\circ}$  a  $15^{\circ}\text{C}$ ) cuando se emplea  $\text{BF}_3$  como catalizador.

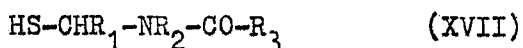
La reacción de tioeterificación se lleva a cabo general-  
mente en un medio no hidroxílico inerte tal como un hidrocarburo,  
20 un hidrocarburo halogenado o un éster disolventes, por  
ejemplo benceno, tolueno, cloruro de metileno, acetato de etil  
lo, cloroformo o mezclas de los mismos.

Esta invención también proporciona un procedimiento para  
la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o és-  
ter del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio-  
25 nar un éster de un compuesto de fórmula (XVI):





donde Y es un grupo desplazable con un tiol de fórmula (XVII):



o una sal del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos en relación con la fórmula (I) e Y es el definido en relación con la fórmula (XV) y después, si se desea, convertir el éster así producido en el ácido libre o en una sal del mismo y/o, si se desea, convertir el compuesto donde X es S en un compuesto donde X es SO o  $\text{SO}_2$ .

Este procedimiento de la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente no hidrofílico tal como dimetilformamida o similares, a una temperatura no extrema, por ejemplo de  $0^\circ$  a  $30^\circ\text{C}$  y convenientemente a la temperatura ambiente.

Con frecuencia, si se utiliza el compuesto de fórmula (XVII) propiamente dicho, conviene entonces que también haya presente un aceptor de ácido, por ejemplo una amina terciaria como trietilamina.

Naturalmente, cualquier grupo amino opcionalmente presente en el compuesto de fórmula (XVII) debe ser protegido durante la reacción de tioeterificación y el grupo protector debe ser separado después.

Una vez completada la reacción, puede obtenerse el éster deseado por evaporación del disolvente y purificación cromatográfica del producto, por ejemplo mediante un gradiente de elución utilizando mezclas disolventes como acetato de etilo, ciclohexano o acetato de etilo/éter de petróleo ( $60\text{-}80^\circ$ ), em

1 pleando gel de sílice o un producto similar como fase esta-  
cionaria.

5 En otro de sus aspectos, esta invención también propor-  
ciona un procedimiento para la preparación de un compuesto  
de fórmula (I) o una sal del mismo, que consiste en deseste-  
rificar un éster del compuesto de fórmula (I), opcionalmen-  
te en presencia de una base.

10 Esta desesterificación puede implicar una hidrólisis o  
una hidrogenólisis. Así, por ejemplo, puede someterse a hi-  
drólisis básica suave un éster como el éster metílico, etí-  
lico, metoximetílico, etoximetílico, acetoximetílico o simi-  
lares, para formar una sal de un compuesto de fórmula (I).  
15 Adecuadamente, estos ésteres pueden ser hidrolizados mante-  
niendo el pH del medio a 7,5-9 hasta que se ha efectuado la  
hidrólisis. Más adecuadamente, se emplea en este procedimien-  
to un éster fácilmente hidrolizable tal como el éster meto-  
ximetílico. El pH puede mantenerse dentro de la región de-  
seada en un estatímetro de pH por adición de una solución  
o suspensión de una base tal como LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>,  
20 Mg(OH)<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MgCO<sub>3</sub> o similares, a una velocidad  
que evite la acumulación de un exceso de base que produci-  
ría un aumento inaceptable del pH.

25 Entre los métodos adecuados de hidrogenólisis de los és-  
teres de los compuestos de fórmula (I) se encuentran la hi-  
drogenación en presencia de un catalizador de un metal de  
transición. Los ésteres hidrogenolizables adecuados de los  
compuestos de fórmula (I) son aquéllos cuyo radical éster  
responde a la subfórmula CO<sub>2</sub>CHA<sup>2</sup>A<sup>3</sup>, definida anteriormente  
y entre éstos son especialmente preferidos los ésteres ben-  
cílicos y p-metoxibencílicos. El éster preferido es el éster  
30

1 p-nitrobencílico.

5 La presión de hidrógeno utilizada en la reacción puede ser baja, media o alta, pero en general se prefiere una presión de hidrógeno aproximadamente igual a la atmosférica o ligeramente superior a la atmosférica. El catalizador de metal de transición empleado es preferiblemente paladio, por ejemplo paladio en carbón, paladio en sulfato bórico, paladio en carbonato cálcico o similares. La hidrogenación puede realizarse en cualquier disolvente conveniente en el que el éster sea soluble, tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, etanol acuoso o similares. Si esta hidrogenación se realiza en presencia de una base, entonces se produce una sal de los compuestos de fórmula (I). Las bases adecuadas son  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{LiHCO}_3$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH}_3$  y similares. Si no hay presente ninguna base, entonces la hidrogenación conduce a la preparación de un ácido de fórmula (I) que a continuación puede ser neutralizado, si se desea, para formar una sal. Las bases adecuadas para esta neutralización son  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HO}_2\text{CCH}_3$ , etilhexanoato sódico, etilhexanoato potásico y similares, por ejemplo  $\text{MgO}$  y  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

15  
20  
25  
30 Las sales de litio de los compuestos de fórmula (I) suelen prepararse en forma cristalina pura con más facilidad que otras sales de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, frecuentemente conviene formar primero la sal de litio y después convertir esta última en otra sal por intercambio de ión, por ejemplo haciendo pasar una solución de la sal de litio a través de un lecho de una resina cambiadora de catión en forma sódica, potásica, cálcica, amónica o similar. Las resinas cambiadoras de catión adecuadas son Amberlite IR 120 y

1 resinas equivalentes. Otra sal adecuada para uso como compues  
to intermedio es la sal de ter-butilamina.

5 Los zwitteriones de fórmulas (VI) a (VIII) se forman  
normalmente mediante una reacción simultánea de desesterifica  
ción y desprotección. Una reacción de desesterificación/des-  
protección conveniente para uso en laboratorio es la hidroge-  
nación catalítica de un compuesto que contiene un grupo ben-  
ciloxicarbonilamino y un éster bencílico. En esta reacción se  
10 utiliza preferiblemente un catalizador de paladio, como pala  
dio en carbón, y puede utilizarse una presión de hidrógeno ba  
ja, ambiente o alta. La hidrogenación se realiza generalmente  
en un disolvente orgánico a una temperatura no extrema, por  
ejemplo en tetrahidrofurano acuoso a la temperatura ambiente.

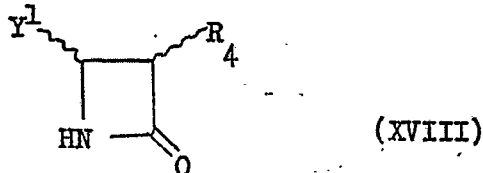
15 Otros grupos protectores del amino que pueden emplear  
se son el grupo azido, el grupo amino protonado, formas pro-  
tegidas enamínicas y similares. Estos grupos también pueden  
ser eliminados por procesos suaves tales como reducción de  
una azida, hidrólisis de una enamina (como la derivada de un  
éster de un  $\beta$ -cetoácido, tal como acetoacetato de etilo) o un  
20 método similar.

Las sales cristalinas de los compuestos de fórmula (I)  
pueden estar solvatadas, por ejemplo hidratadas.

25 Las sales (por ejemplo la sal sódica) de los compuestos  
de fórmula (I) pueden ser convertidas en los ésteres corres-  
pondientes por métodos convencionales, por ejemplo por reac-  
ción con un haluro reactivo en solución en dimetilformamida  
o en un disolvente similar. Análogamente, los ésteres pueden  
ser preparados por reacción en un disolvente inerte de un com-  
30 puesto de fórmula (I) con un diazo-derivado o con un alcohol  
en presencia de un agente promotor de la condensación tal co-

1 mo dicitclohexilcarbodiimida. Otros reactivos que pueden utili  
zarse de esta forma son el tetrafluoborato de trietiloxonio  
o similares. Los haluros reactivos adecuados para uso en el  
procedimiento anterior son el bromuro de ftalidilo, bromuro  
5 de pivaloiloximetilo, bromuro de bencilo, yoduro de metilo y  
similares. Normalmente las funciones amino están protegidas  
durante la reacción.

Un procedimiento preferido de esta invención consiste  
en hacer reaccionar un éster del ácido 9-mercaptopdesoxiclavu-  
10 lánico con un compuesto de fórmula (XVIII):



15 donde  $R_4$  es el definido en relación con la fórmula (I) e  $Y^1$   
es un grupo de fórmula  $OCOR^{15}$ , donde  $R^{15}$  es el definido en  
relación con la fórmula (XV) y después, si se desea, conver-  
tir el éster inicialmente producido del compuesto de fórmula  
(IV) en el ácido de fórmula (IV) o una de sus sales.

20 En el caso más adecuado, en este procedimiento  $R^{15}$  es  
un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo.

Preferiblemente, en este procedimiento  $Y^1$  es un grupo  
acetoxi.

Preferiblemente, en este procedimiento  $R^4$  es hidrógeno.

25 Este procedimiento también puede llevarse a cabo utili-  
zando las condiciones generales de reacción antes descritas.

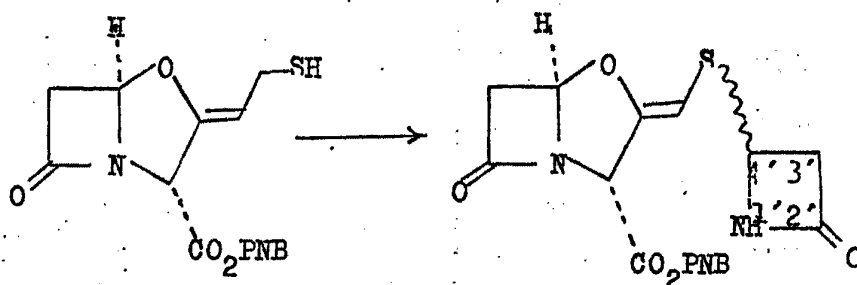
Esta invención también proporciona un procedimiento pa-  
ra la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o  
éster del mismo, donde X es  $SO$  o  $SO_2$ , cuyo procedimiento con-  
30 siste en oxidar el correspondiente compuesto donde X es S.

1 Los métodos adecuados para la oxidación son la oxidación  
con un perácido orgánico tal como ácido m-clorobenzoico o si-  
milares. Este reactivo puede emplearse como se ha descrito en  
la patente belga nº 850.779.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los  
ejemplos, PNB significa p-nitrobencilo.

EJEMPLO 1

9-Desoxi-9-tio(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato de p-nitroben-  
cilo



20 Se calientan a reflujo 55 mg (0,156 milimoles) de (3R,-  
5R,Z)-2-(2-mercaptoetiliden)clavam-3-carboxilato de 4-nitro-  
bencilo, 20 mg de (+)4-acetoxiazetidínona y una cantidad ca-  
tálitica de dihidrato de acetato de cinc en 8 ml de benceno  
durante 3 horas (separación azeotrópica del agua). Se filtra  
la solución y se evapora el filtrado. El residuo se fraccio-  
na sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo  
2:3 como eluyente para dar 51 mg (79 %) del compuesto del tí-  
tulo en forma de un aceite constituido por una mezcla de dos  
diastereoisómeros.

25  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1810, 1770 y 1530 cm<sup>-1</sup>.

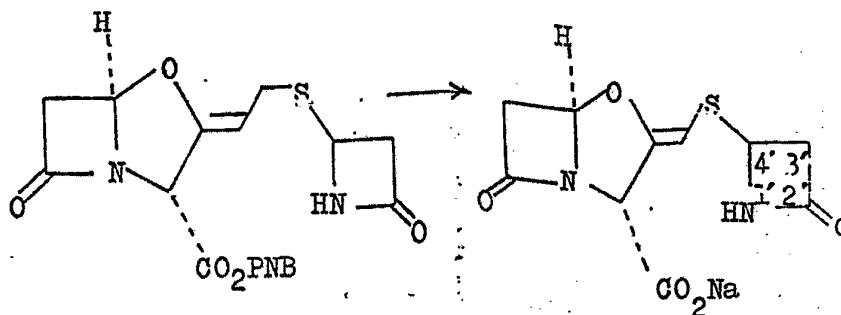
30 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,7-3,7 (6H, m, 6-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>),  
4,55-4,89 (2H, m, 8-CH y 4'-CH), 5,12 (1H, s, 3-CH), 5,28 (2H,  
s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,69 (1H, m, 5-CH), 6,46 (1H, m, NH), 7,5 y 8,21

(4H, 2a, Ar-H).

$[\alpha]_D^{20} - 7,7^\circ$  (c = 0,43, CHCl<sub>3</sub>).

EJEMPLO 2

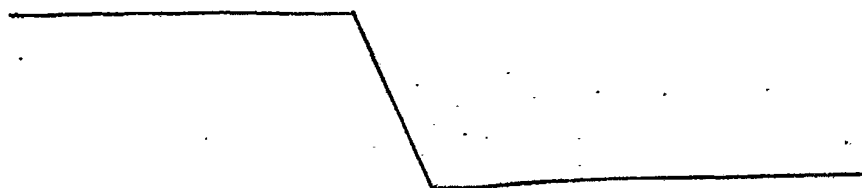
9-Desoxi-9-tio(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato sódico



Se agregan 43 mg (0,103 milimoles) de 9-desoxi-9-tio(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato de p-nitrobencilo en 3 ml. de tetrahidrofurano a una suspensión previamente hidrogenada de 50 mg de paladio al 10 % en carbón en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se hidrogena a 1 atmósfera durante 2 horas. Después de filtrar a través de Celite, se agrega una solución de 8,6 mg de bicarbonato sódico en 1 ml de agua junto con 2 ml más de agua. La solución acuosa se lava dos veces con 5 ml de éter y se liofiliza para dar 25 mg (81 %) de 9-desoxi-9-tio(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato sódico en forma sólida.

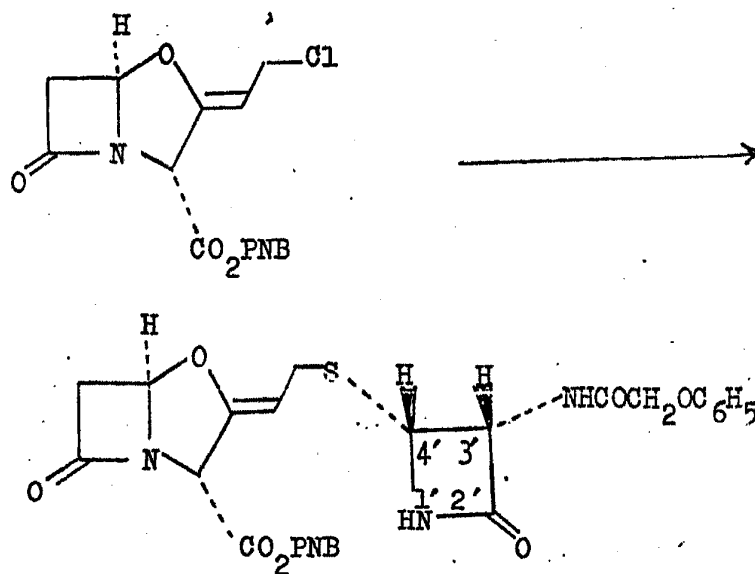
$\nu_{\max} \text{KBr: } 1780, 1740 \text{ y } 1610 \text{ cm}^{-1}.$

$(\text{D}_2\text{O})_\delta$  (patrón interno de CH<sub>3</sub>CN a 2,00 ppm): 2,7-3,8 (6H, m, 6-CH<sub>2</sub>, 3'-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 4,25-5,1 (3H, m, 3-CH, 8-CH, 4'-CH), 5,7 (1H, d, 5-CH).



EJEMPLO 3

9-Desoxi-9-tio[3'(R)-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-4(R)-il]-  
clavulanato de p-nitrobencilo



Una solución de 0,352 g (1 milimol) de 9-clorodesoxiclavulanato y 0,277 g (1,1 milimoles) de 4-mercapto-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-ona en 5 ml de dimetilformamida seca se trata con 0,14 ml de trietilamina y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye la solución con 50 ml de éter dietílico y la capa orgánica se lava sucesivamente con 15 ml de HCl 0,25M, 15 ml de agua, tres veces con 20 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico 1M y tres veces con 20 ml de agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente a vacío se obtiene un aceite que se fracciona sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 30:70, para dar 63 mg del producto del título en forma de aceite.

$[\alpha]_D^{20} -3,6^\circ$  ( $c = 0,55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1800, 1780 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

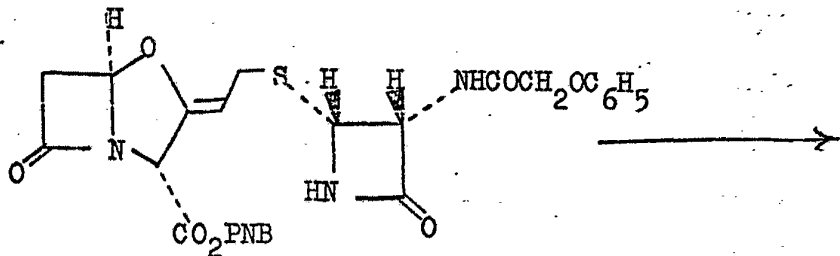
RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,07 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,23 (2H, d,

1 J = 8 Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,48 (1H, dd, J = 17 Hz y J = 2,5 Hz, 6α-  
5 CH), 4,53 (2H, s, CH<sub>2</sub>OPh), 4,68 (1H, t, J = 8 Hz, 8-CH), 4,88  
(1H, d, J = 5 Hz, 4α-CH), 5,13 (1H, s, 3-CH), 5,53 (1H, q,  
3'-CH), 5,63 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 6,77-7,6 (8H, m, CH<sub>5</sub>,  
NH, 2H de Ar-NO<sub>2</sub>), 8,18 (2H, d, Ar-H).

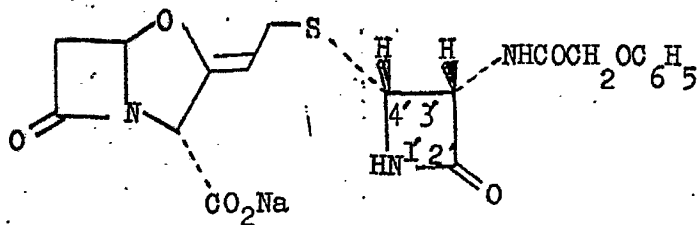
EJEMPLO 4

9-Desoxi-9-tio[3'(R)-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-4(R)-il]-  
clavulanato sódico

10



15



20

25

30

Se agregan 0,106 g (0,186 moles) de 9-desoxi-9-tio[3'(R)-  
fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-4(R)-il]clavulanato de p-nitro  
bencilo en 7 ml de tetrahidrofurano a una suspensión previa-  
mente hidrogenada de 110 mg de paladio al 10 % en carbón en  
8 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se hidrogena a 1 atmósfe  
ra durante una hora. Después de filtrar a través de Celite,  
se agrega una solución de 15,6 mg de bicarbonato sódico en  
1,86 ml de agua junto con 3 ml más de agua. La solución acuosa  
se lava dos veces con 5 ml de éter y se liofiliza para dar  
64 mg (75 %) del compuesto del título en forma sólida.

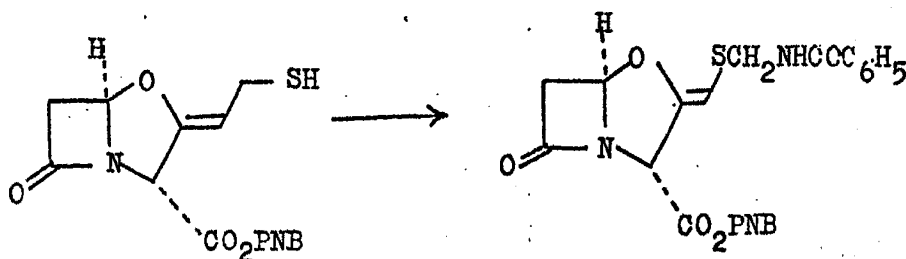
$\nu_{\max}$  (KBr): 1775, 1765 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,01 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,25 (2H, d,  $J = 8$  Hz, 9-CH<sub>2</sub>), 3,53 (1H, dd,  $J = 17$  Hz y  $J = 2,5$  Hz, 6 $\alpha$ -CH), (8-CH oscurecido, por HOD), 4,9 (1H, s, 3-CH), 5,03 (1H, d,  $J = 4$  Hz, 3'-CH), 5,2 (1H, d,  $J = 4$  Hz, 4'-CH), 5,67 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, 5-CH), 6,97-7,5 (5H, m, Ph-H).

EJEMPLO 5

9-Desoxi-9-tio(N-benzoilaminometil)clavulanato de p-nitroben-

cilo



Se calientan a reflujo 0,33 g (0,94 milimoles) de (3R,5R, Z)-2-(2-mercaptoetiliden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitroben-  
cilo, 0,18 g de N-acetoximetilbenzamida y 30 mg de dihidrato  
de acetato de cinc en polvo en 5 ml de benceno (secado sobre  
sodio) durante 4 horas (separando el agua azeotrópicamente).  
El líquido sobrenadante enfriado se filtra a través de Celi-  
te y se evapora a vacío. El residuo se fracciona en gel de  
sílice con acetato de etilo/éter de petróleo 2:3 como eluyen-  
te para dar 0,175 g (31 %) del producto del título en forma  
de aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18^{\circ}$  ( $c = 1,22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

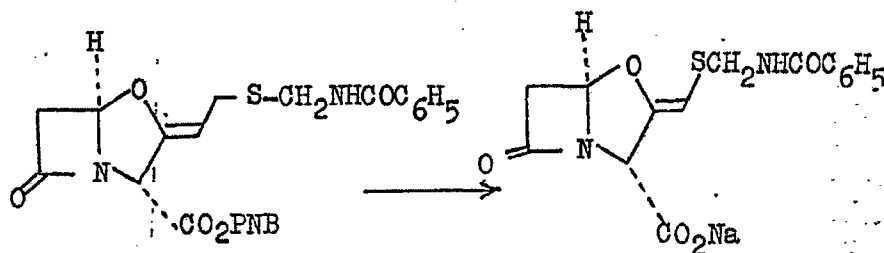
$\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400, 1800, 1750, 1660 y 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,02 (1H, d,  $J = 17$  Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,34 (1H, d, 9-CH<sub>2</sub>), 3,41 (1H, dd,  $J = 17$  Hz y 2,5 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 4,49 (2H, d, -CH<sub>2</sub>NH), 4,81 (1H, t,  $J = 8$  Hz, 8-CH), 5,1 (1H, s,

1 3-CH), 5,25 (2H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,61 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH),  
7,3-8,3 (9H, m, Ar-H).

EJEMPLO 6

9-Desoxi-9-tio(N-benzoilaminometil)clavulanato sódico



15 Se agregan 0,173 g (0,358 milimoles) de 9-desoxi-9-tio  
(N-benzoilamino)metil-clavulanato de p-nitrobencilo en 5 ml  
de tetrahidrofurano a una suspensión previamente hidrogenada  
de 0,175 g de paladio al 10 % en carbón en 7 ml de tetrahi-  
drofurano y la mezcla se hidrogena a 1 atmósfera durante  
hora y cuarto. Después de filtrar a través de Celite, se agre-  
ga una solución de 23,5 mg de bicarbonato sódico en 3,6 ml  
de agua junto con 2 ml más de agua. La solución acuosa se la-  
va dos veces con 10 ml de éter y se liofiliza para dar 75 mg  
20 (57 %) del compuesto del título en forma sólida.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1780 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

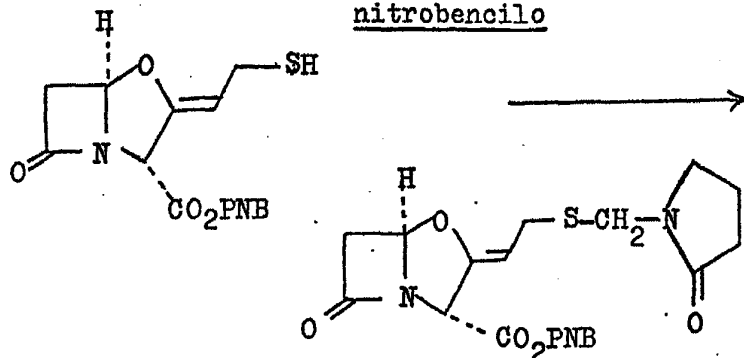
25 RMN  $\delta$  (D<sub>2</sub>O): 2,98 (1H, d, J = 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,43 (2H, d,  
9-CH<sub>2</sub>), 3,49 (1H, dd, J = 17 Hz y 2,5 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 4,5 (1H, s,  
-CH<sub>2</sub>NH), 4,87 (1H, t, J = 8 Hz, 8-CH), 4,89 (1H, s, 3-CH),  
5,54 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,4-7,9 (5H, m, Ar-H).

30

EJEMPLO 7

9-(2-Oxopirrolidin-1-il-metiltio)-9-desoxiclavulanato de p-

nitrobencilo



Se tratan 1,52 ml (20 milimoles) de 2-pirrolidin-2-ona en 15 ml de dimetoxietano con 0,56 g (1,1 equivalentes) de p-formaldehído y una cantidad catalítica de carbonato potásico. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución transparente y se mantiene el reflujo durante media hora más. Se enfría la solución y se trata con 2,32 ml de 2,6-lutidina y finalmente con un equivalente de cloruro de tionilo a 0-5° y la solución se agita a esta temperatura durante 5 minutos. Se filtra la mezcla y el disolvente se evapora del filtrado para dar 1-clorometilpirrolidin-2-ona en forma de aceite amarillo. Se disuelven 4,6 milimoles de este aceite en 5 ml de dimetilformamida y se agregan a la solución 0,764 g (2,18 milimoles) de (3R,5R;Z)-2-(2-mercaptoetilden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo y 0,54 ml de 2,6-lutidina en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 50 ml cada vez de agua. Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar una goma amarilla. Por cromatografía en gel de sílice, empleando acetato de etilo como eluyente, se obtienen 0,591 g

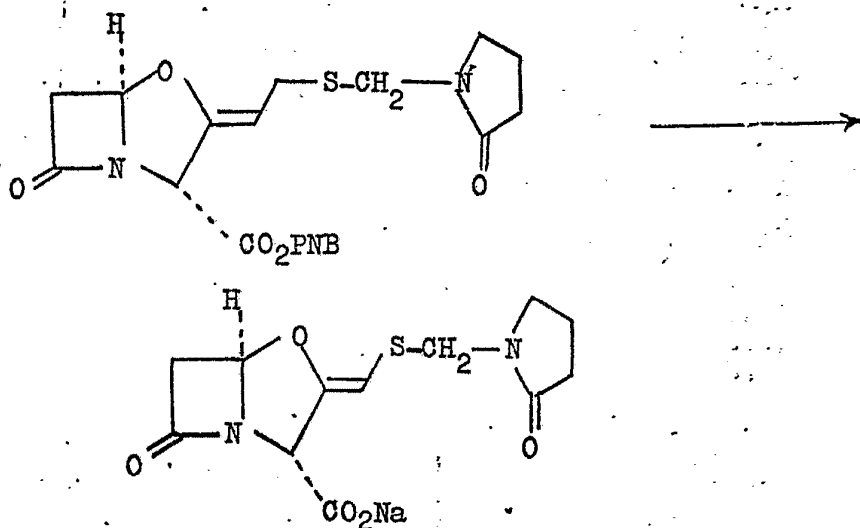
(61 %) del compuesto del título en forma de goma incolora.

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1800, 1730, 1680, 1600 y 1520 cm<sup>-1</sup>.

RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,9-2,5 (4H, m), 3,0-3,6 (6H, m, 6-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub> y anillo-CH<sub>2</sub>), 4,34 (2H, s), 4,8 (1H, t, J = 7 Hz, 8-CH), 5,1 (1H, s, 3-CH), 5,3 (2H, s, Ar-CH), 5,69 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,52 y 8,23 (4H, 2d, Ar-H).

EJEMPLO 8

9-(2-Oxopirrolidin-1-il-metiltio)-9-desoxiclavulanato sódico



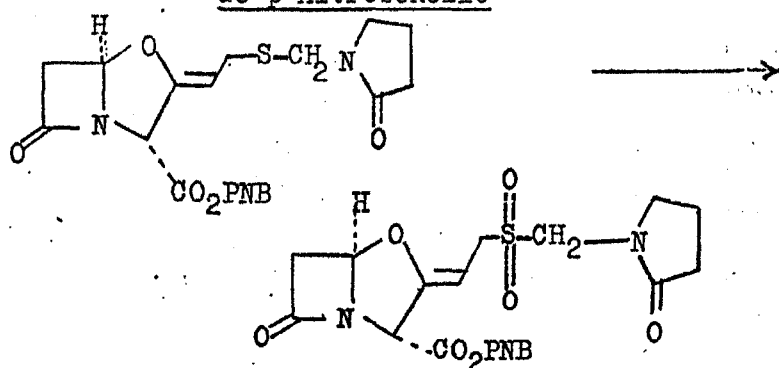
Se disuelven 265 mg (0,593 milimoles) de 9-(2-oxopirrolidin-1-il-metiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en tetrahidrofurano y la solución se sacude con 0,265 g de paladio al 10 % en carbón previamente hidrogenado, bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se separa por filtración y se agrega una solución de 50 mg de bicarbonato sódico en 5,9 ml de agua junto con 10 ml más de agua y se evapora el tetrahidrofurano. La solución acuosa se lava dos veces con 10 ml cada vez de éter, se evapora el éter se ajusta la solución a pH 7 con HCl 0,1M y la solución acuosa se liofiliza para dar 74 mg del compuesto del título.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1785 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,85-2,6 (4H, m), 3,1-3,7 (6H, m), 4,44 (2H, s), 3-CH y 8-CH oscurecidos por HOD), 5-72 (1H, d,  $J = 2-5$  Hz, 5-CH).

EJEMPLO 9

9-(2-Oxopirrolidin-1-il-metilsulfonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo



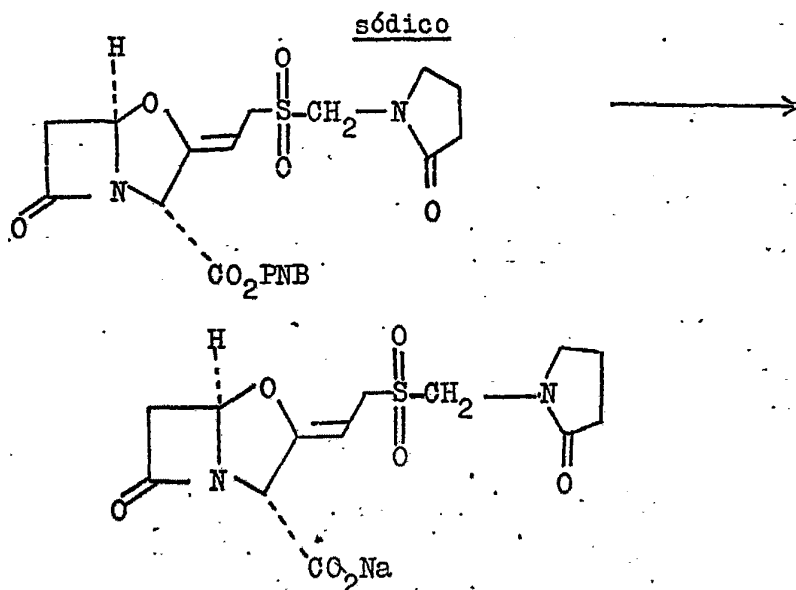
En un baño de hielo se enfrían a 0-5° 296 mg (0,662 milimoles) de 9-(2'-oxopirrolidin-1'-il-metiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 25 ml de dicloruro de metileno seco y se tratan gota a gota y agitando con una solución de 0,258 g (2,25 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzóico en 10 ml de diclorometano seco. Una vez completada la adición, la solución se agita a 0-5° durante una hora más. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de diclorometano y se lava con 50 ml de agua. La solución orgánica se lava de nuevo con una solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, agua y finalmente salmuera. La solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. El producto se aísla del residuo por cromatografía en columna empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) 1:4 como eluyente. Así se obtienen 136 mg del compuesto del título en forma de goma incolora.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1810, 1760, 1700, 1610 y 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

1 RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,98-2,55 (4H, m), 3,16 (1H, d, J = 17 Hz  
6 $\beta$ -CH), 3,51 (1H, dd, J = 17 y 2,5 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,56-3,9 (4H,  
m), 4,44 (2H, s), 4,9 (1H, t, J = 7 Hz, 8-CH), 5,2 (1H, s,  
5 3-CH), 5,3 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,76 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH),  
7,55 y 8,23 (4H, 2d, Ar-H).

EJEMPLO 10

9-(2-Oxopirrolidin-1-il-metilsulfonil)-9-desoxiclavulanato



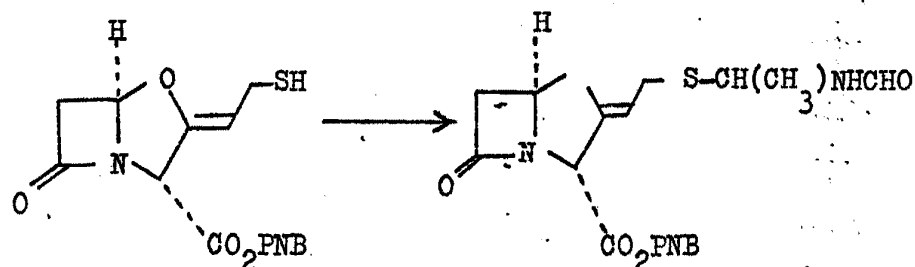
20 Una solución de 136 mg (0,284 milimoles) de 9-(2'-oxo-  
pirrolidin-1'-il-metilsulfonil)clavulanato de p-nitrobencilo  
en 15 ml de tetrahidrofurano se sacude con 136 mg de paladio  
al 10 % en carbón, bajo 1 atmósfera de hidrógeno y a la tem  
peratura ambiente, durante una hora. La solución se filtra  
a través de Celite y el filtrado se calienta con una solu  
25 ción de 23,8 mg de bicarbonato sódico en 2,4 ml de agua y  
10 ml más de agua y después se evapora el tetrahidrofurano.  
La solución acuosa se lava dos veces con 10 ml de éter, se  
evapora este último y la solución se ajusta a pH 7 con HCl  
0,1M y se liofiliza para dar 80 mg (77 %) del compuesto del  
30 título.

$\nu_{\max}$ : 1790, 1690 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,76-2,5 (4H, m), 3,0 (1H, d,  $J = 17$  Hz,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,46 (1H, dd,  $J = 17$  Hz y 2,5 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,45-3,7 (2H, m), 3,92 (2H, d,  $9\text{-CH}_2$ ), 4,68 (2H, s), 4,92 (1H, s,  $3\text{-CH}$ ), 5,69 (1H, d,  $J = 2\text{-}5$  Hz,  $5\text{-CH}$ ).

EJEMPLO 11

9-(1-Formamidoetiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo



Se disuelven 0,393 g (3 milimoles) de N-(1-acetoxietil) formamida y 1,13 g (3,28 milimoles) de (3R,5R,Z)-2-(2-mercaptoetiltiden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo en 25 ml de benceno seco. Se agregan a la solución 60 mg de dihidrato de acetato de cinc finamente pulverizado y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2,5 horas con separación azeotrópica del agua. Se enfría la mezcla, se filtra y se evapora para dar una goma amarilla. Esta goma se cromatografía en gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) 1:3 como eluyente, obteniéndose 0,314 g (23 %) del compuesto del título en forma de goma incolora.

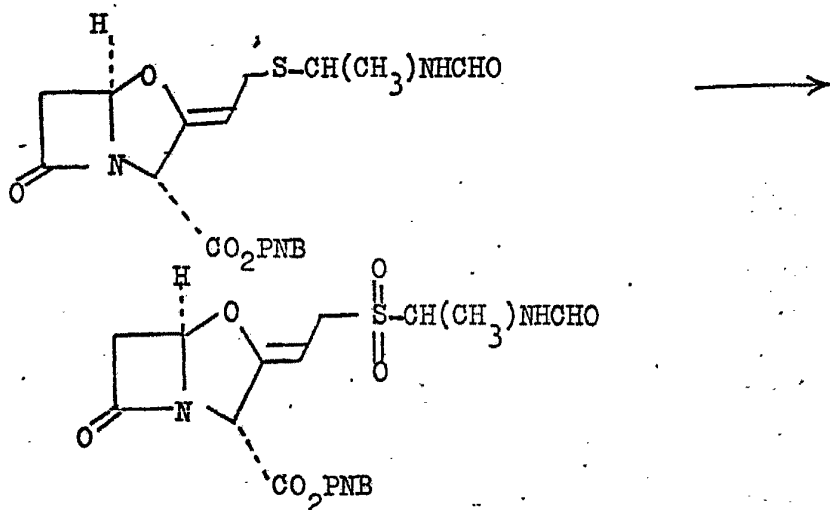
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 21,9^{\circ}$  ( $c = 3,14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1800, 1760, 1690, 1520 y 1340  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,41 (3H, d,  $-\text{CH}_3$ ), 2,9-3,66 (4H, m,  $6\text{-CH}_2$  y  $9\text{-CH}_2$ ), 4,76 (1H, t,  $8\text{-CH}$ ), 5,11 (1H, s,  $3\text{-CH}$ ), 5,2 (2H, s,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 5,25-5,5 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,6-5,9 (2H, m,  $5\text{-CH}$  y  $-\text{NH}$ ), 7,52 y 8,24 (4H, 2d,  $\text{Ar-H}$ ), 8,13 (1H, s,  $-\text{CHO}$ ).

EJEMPLO 12

9-(1-Formamidoetilsulfonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitro-  
bencilo



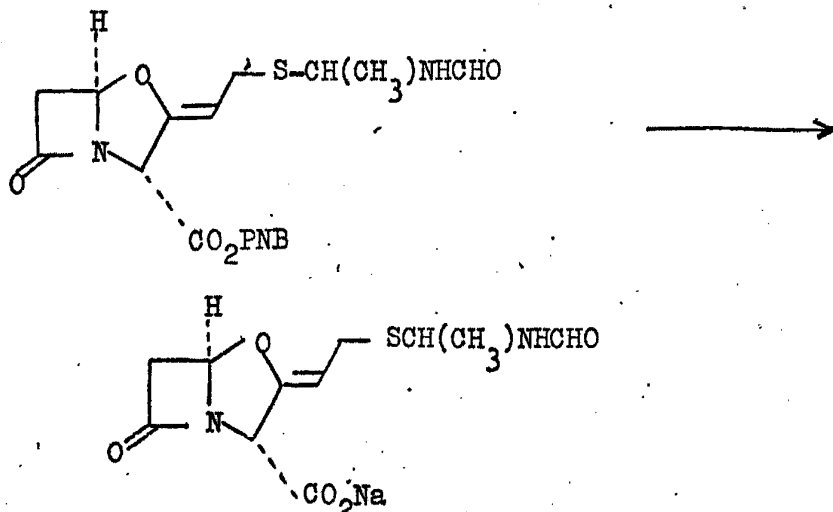
Se disuelven 367 mg (0,872 milimoles) de 9-(1-formamido  
etiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 20 ml de  
cloruro de metileno seco y se tratan con 2,25 equivalentes  
de ácido m-cloroperbenzónico disueltos en 10 ml de dicloruro  
de metileno, a 0°. La solución se agita a 0-5° durante una  
hora y después se lava sucesivamente con agua, una solución  
acuosa de bicarbonato sódico 1N y agua. La capa orgánica se  
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar,  
después de cristalizar en acetato de etilo/éter de petróleo,  
105 mg de un sólido blanco.

$\nu_{\text{max}}$  (suspensión de Nujol): 3300, 1795, 1750 y 1660  $\text{cm}^{-1}$   
RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (3H, m), 2,9-3,1 (4H, m), 4,79 (1H,  
t, J = 7 Hz), 5-5,3 (1H, m), 5,34 (2H, s), 5,56 (1H, s), 5,8  
(1H, m).



EJEMPLO 13

9-(1-Formamidoetiltilio)-9-desoxiclavulanato sódico



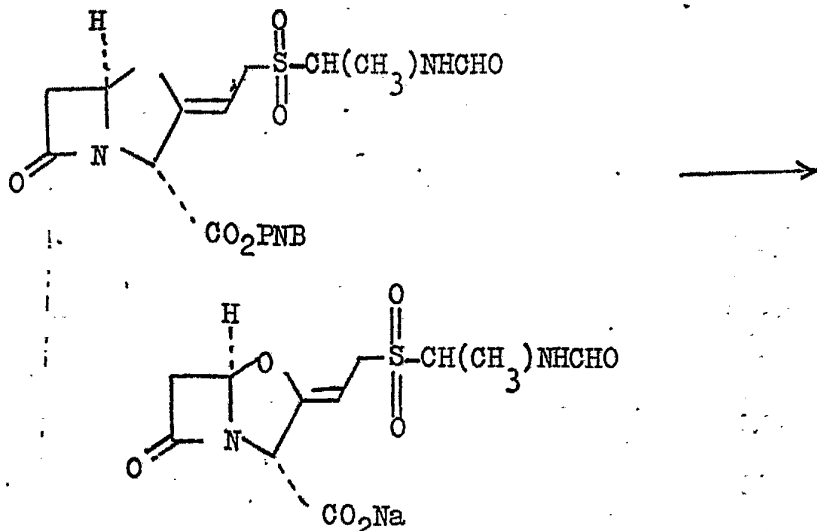
Se disuelven 314 mg (0,75 milimoles) de 9-(9-formamidoetiltilio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 10 ml de tetrahidrofurano seco y la solución se sacude con 320 mg de paladio al 10 % en carbón previamente hidrogenados, bajo 1 atmósfera de hidrógeno y a la temperatura ambiente, durante hora y cuarto. Después de filtrar a través de Celite, se agrega una solución de 62 mg de bicarbonato sódico en 6,2 ml de agua junto con 2 ml más de agua y se evapora el tetrahidrofurano. La solución acuosa se lava dos veces con 10 ml de éter, se evapora el exceso de éter, se ajusta el pH a 7 y la solución acuosa se liofiliza para dar 156 mg (68 %) de la sal del título.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1780 y 1615  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,4-1,7 (3H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,13 (1H, d,  $J = 17 \text{ Hz}$ ,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,3-3,75 (3H, m,  $9\text{-CH}_2$  y  $6\alpha\text{-CH}$ ), 4,65-4,8 (1H, m,  $8\text{-CH}$ , parcialmente oscurecido por HOD), 5,0-5,3 (1H, m,  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 4,98 (1H, s,  $3\text{-CH}$ ), 5,74 (1H, s,  $\text{S-CH}$ ), 8,13 (1H, m,  $-\text{CHO}$ ).

EJEMPLO 14

9-(1-Formamidoetilsulfonil)-9-desoxiclavulanato sódico



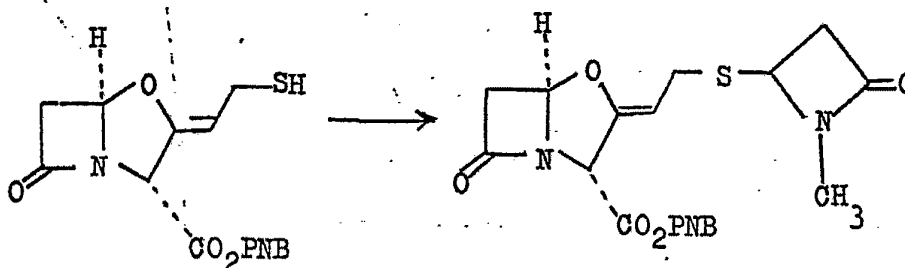
Se disuelven 93 mg de 9-(1-formilamidoetilsulfonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 25 ml de tetrahydrofurano seco y la solución se sacude con 100 mg de paladio al 10 % en carbón, bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante una hora. Tratando como en el Ejemplo 13, se obtienen 59 mg (85%) de la sal del título.

15

$\nu_{\max}$  (KBr): 1785, 1680 y 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 15

9-(2'-Oxo-1-metilazetidín-4'-il)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo



Se disuelven 0,378 g (2,88 milimoles) de 1-metil-3-metiltio-azetidín-2-ona en 5 ml de dicloruro de metileno seco y la solución se agita y se enfría con hielo mientras se

30

1 agrega de una sola vez una solución de cloro en diclorometano  
(1 equivalente). La solución se agita a la temperatura ambien  
te durante 2 minutos y se evapora el disolvente para dar 4-clo  
ro-1-metilazetidín-2-ona.

5 El cloruro se agrega a una solución de 0,842 g (2,44 mi-  
limoles ) de (3R,5R,Z)-2-(2-mercaptoetiliden)-clavam-3-carbo-  
xilato de 4-nitrobencilo y 0,32 ml de 2,6-lutidina en 5 ml de  
dimetilformamida y la solución se agita a la temperatura  
10 ambiente durante la noche. Se agregan 50 ml de acetato de eti-  
lo y la solución se lava con ácido clorhídrico 1N, agua, una  
solución acuosa de bicarbonato sódico 1N y finalmente agua.  
La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente  
se evapora para dar una goma amarilla. Esta goma se cromato-  
grafía en gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de  
15 petróleo 1:3 como eluyente para dar 83 mg del compuesto del  
título.

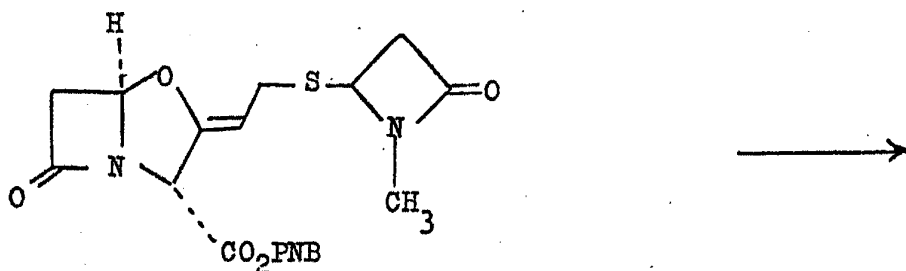
$$[\alpha]_D^{20} + 9,75 (c = 0,83, CHCl_3).$$

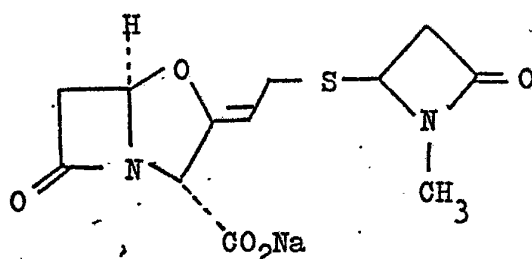
$$\nu_{max}(CHCl_3): 1805, 1760 \text{ y } 1520 \text{ cm}^{-1}.$$

20 RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,75 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 2,8-3,8 (6H, m), 4,5-  
4,9 (2H, m), 5,1 (1H, s, 3-CH), 5,3 (2H, s, Ar-CH), 5,71 (1H,  
d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,42 y 8,23 (4H, 2d, Ar-H).

EJEMPLO 16

9-(2-Oxo-1-metilazetidín-4'-il)-9-desoxiclavulanato sódico



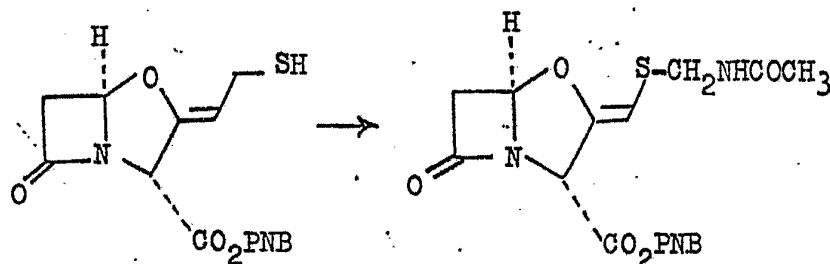


Se disuelven 83 mg de 9-(2-oxo-1-metilazetidín-4-il)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco y la solución se sacude con 85 mg de paladio al 10 % en carbón previamente hidrogenado bajo 1 atmósfera de hidrógeno y a la temperatura ambiente, durante una hora. Después de filtrar a través de Celite, se agrega una solución de un equivalente de bicarbonato en 2 ml de agua junto con 10 ml más de agua y se evapora el tetrahidrofurano. La solución acuosa se lava dos veces con 10 ml cada vez de éter, se evapora el exceso de éter, se ajusta el pH a 7 con HCl 0,1M y la solución acuosa se liofiliza para dar 30 mg de la sal del título.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1785, 1740 y 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 17

9-(Acetamidometiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo



Una solución de 0,959 g (2,74 milimoles) de (3R,5R,Z)-2-(2-mercaptoetiliden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo y 0,364 g de acetato de acetamidometilo en 25 ml de benceno conteniendo 60 mg de dihidrato de acetato de cinc se calienta a reflujo utilizando un separador de agua Dean-Stark durante 2,5 horas. Se enfría la solución, se filtra y el disol-

1      vente se evapora a presión reducida. El producto se aísla del  
residuo por cromatografía en columna de gel de sílice emplean  
do acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) 1:3 como  
5      eluyente. De esta forma se obtienen 0,149 g del compuesto del  
título en forma de aceite.

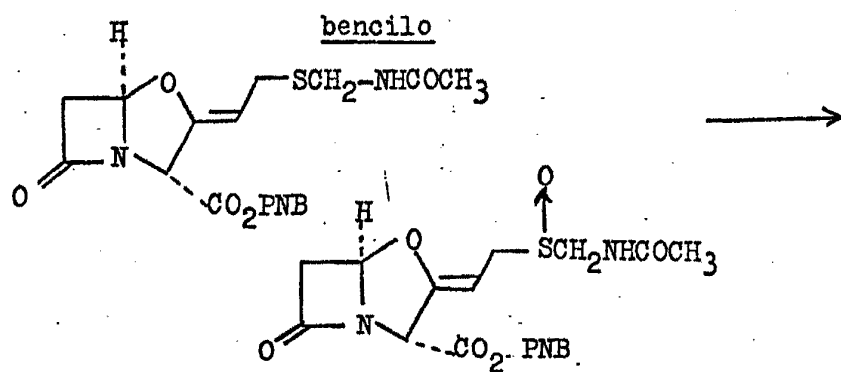
$$[\alpha]_D^{20} + 3,52^\circ \text{ (c = 1,42, CHCl}_3\text{)}.$$

$$\nu_{\text{max}} \text{ (CHCl}_3\text{)}: 1800, 1750, 1670 \text{ y } 1520 \text{ cm}^{-1}$$

10      RMN  $\delta$  (CHCl<sub>3</sub>): 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>-CO-), 3,1 (1H, d, J =  
17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,31 (2H, d), 3,50 (1H, dd, J = 17 Hz y 2 Hz,  
6 $\alpha$ -CH), 4,28 (2H, d), 4,8 (1H, t, 8-CH), 5,13 (s, 1H, 3-CH),  
5,3 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,7 (1H, d, J = 2-5 Hz, 5-CH), 6,3 (1H,  
NH), 7,53 y 8,21 (4H, 2d, Ar-H).

#### EJEMPLO 18

15      9-(Acetamidometilsulfinil)-9-desoxi-clavulanato de p-nitro-



30      Se disuelven 206 mg (0,5 milimoles) de 9-(acetamidometil-  
tio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 15 ml de diclo-  
ruro de metileno y se trata con 85 mg (1 equivalente) de áci-  
do m-cloroperbenzoico a 0°C. La solución se agita a 0-5° du-  
rante una hora y se lava con agua, una solución acuosa de bi-  
carbonato sódico al 3 % y agua y finalmente se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente y el residuo  
se cromatografía en gel de sílice para dar 96 mg del produc-  
to del título en forma de una mezcla de los sulfóxidos R y S.

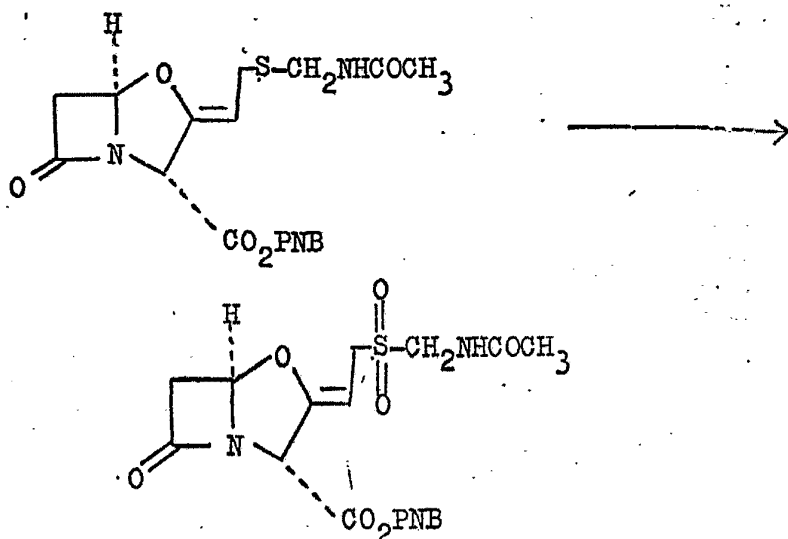
1  $[\alpha]_D^{20} = 6,15^\circ$  (c = 0,96, CHCl<sub>3</sub>).

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1800, 1750, y 1680 cm<sup>-1</sup>.

5 RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 2,95-3,7 (4H, 6 $\alpha$ + $\beta$ -CH y 9-CH<sub>2</sub>), 4-4,15 (2H, m, -CH<sub>2</sub>), 4,71 (1H, t, J = 7 Hz, 8-CH), 5,2 (1H, s, 3CH), 5,30 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,75 (1H, m, 5-CH), 7,55 y 8,23 (4H, 2d, Ar-H).

EJEMPLO 19

9-(Acetamidometilsulfonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitro-  
bencilo



25 Se enfrían en un baño de hielo a 0-5° 0,244 g (0,532 milimoles) de 9-(acetamidometiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 15 ml de cloruro de metileno seco y se tratan gota a gota y agitando con una solución de 2,25 equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico en 10 ml de diclorometano seco.

30 Una vez completada la adición, la solución se agita a 0-5° durante una hora más. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de diclorometano y se lava con 50 ml de agua. La capa orgánica se lava de nuevo con una solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, agua y finalmente salmuera. La solución

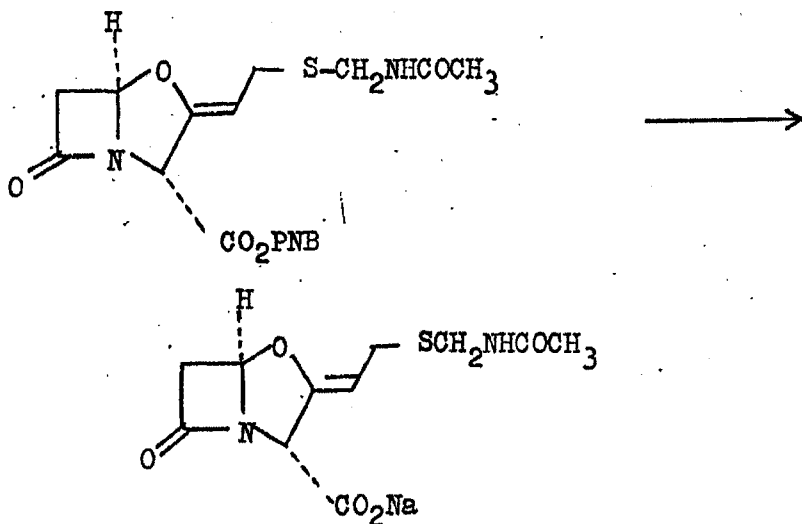
1 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. El pro-  
ducto se aísla del residuo por cromatografía en columna em-  
pleando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 97 mg  
del compuesto del título en forma de goma incolora.  $[\alpha]_D^{20} = +$   
5 3,51 (c = 0,97, CHCl<sub>3</sub>).

$\nu_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>): 1805, 1760 y 1695 cm<sup>-1</sup>.

(CHCl<sub>3</sub>): 1,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 3,16 (1H, d, J = 17 Hz,  
6β-CH), 3,15-3,95 (3H, m, 6α-CH y 9-CH<sub>2</sub>), 4,4-4,6 (2H, m),  
4,84 (1H, t, J = 7 Hz, 8-CH), 5,38 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,57  
10 (1H, s, 3-CH), 5,80 (1H, d, J = 2-5 Hz, 5-CH), 7,26 y 8,24  
(4H, 2d, Ar-H), 8,92 (1H, t ancho, NH).

EJEMPLO 20

9-(Acetamidometiltio)-9-desoxiclavulanato sódico



Se disuelven 142 mg de 9-(acetamidometiltio)-9-desoxicla-  
vulanato de p-nitrobencilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco  
y la solución se sacude con 145 mg de paladio al 10 % en car-  
bón previamente hidrogenado, bajo 1 una atmósfera de hidró-  
geno y a la temperatura ambiente, durante una hora. Después  
de filtrar a través de Celite, se agrega una solución de

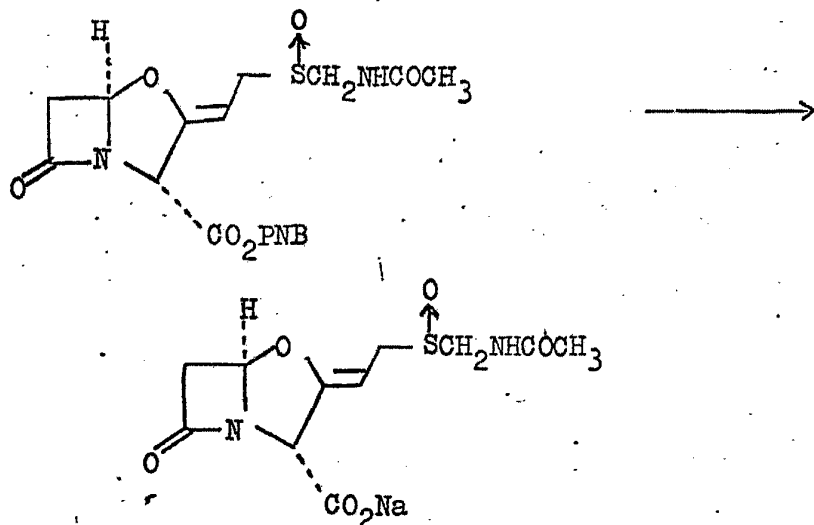
1 28,3 mg de bicarbonato sódico en 3,3 ml de agua junto con  
10 ml más de agua y se evapora el tetrahidrofurano. La solu-  
ción acuosa se lava dos veces con 10 ml de éter, se evapora  
5 el exceso de éter, se ajusta el pH a 7 con HCl 0,1M y la so-  
lución acuosa se liofiliza para dar 57 mg de la sal del tí-  
tulo.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1785 y 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

10 RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,98 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,09 (1H, d,  $J = 17$  Hz,  
 $6\beta\text{-CH}$ ), 3,34 (2H, s- $\text{CH}_2$ ), 3,56 (1H, dd,  $J = 17$  y 2,5 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ),  
4,24 (2H, d), 4,93 (1H, s, 3- $\text{CH}$ ), 5,71 (1H, d,  $J = 2,5$   
Hz, 5- $\text{CH}$ ).

EJEMPLO 21

9-(Acetamidometilsulfinil)-9-desoxiclavulanato sódico



25 Una solución de 96 mg de 9-(acetamidometilsulfinil)-9-de-  
soxiclavulanato de p-nitrobencilo en 10 ml de tetrahidrofurano  
se sacude con 100 mg de paladio al 10 % en carbón  
bajo 1 atmósfera de hidrógeno, durante una hora. La solución  
se filtra a través de Celite y se trata con una solución de  
un equivalente de bicarbonato sódico en 5 ml de agua y des-  
30 pués se evapora el tetrahidrofurano. La fase acuosa se lava

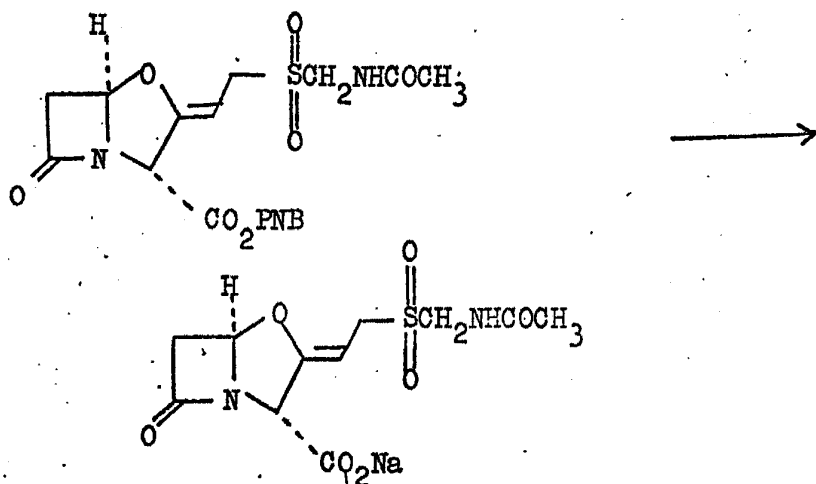
1 dos veces con 10 ml de éter, se separa el éter, se ajusta el  
pH a 7 con HCl 0,1N y la solución se liofiliza para dar 60  
mg (84 %) de la sal del título.

$\nu_{\max}(\text{KBr}): 1785 \text{ y } 1620 \text{ cm}^{-1}$ .

5  $\text{RMN } \delta (\text{D}_2\text{O}): 1,98 (3\text{H, s, } \underline{\text{CH}_3\text{CO}}), 3,02 (1\text{H, d, } J = 17 \text{ Hz, } 6\beta\text{-CH}), 3,5 (1\text{H, dd, } J = 17 \text{ y } 2,5 \text{ Hz, } 6\alpha\text{-CH}), 3,61 (2\text{H, d, } J = 7 \text{ Hz, } 9\text{-CH}_2), 5,68 (1\text{H, d, } J = 2,5 \text{ Hz, } 5\text{-CH})$ .

EJEMPLO 22

9-(Acetamidometilsulfonil)-9-desoxiclavulanato sódico



20 Se disuelven 97 mg (0,214 milimoles) de 9-(acetamidome-  
tilsulfonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 5 ml  
de tetrahidrofurano y la solución se sacude con 97 mg de pa-  
ladio al 10 % en carbón suspendidos en 10 ml de tetrahidro-  
furano, bajo 1 atmósfera de hidrógeno y a la temperatura  
25 ambiente, durante una hora. La solución se filtra a través  
de Celite y el filtrado se trata con una solución de un equi-  
valente de bicarbonato sódico en 5 ml de agua y 5 ml más de  
agua y después se evapora el tetrahidrofurano. La solución  
acuosa se lava dos veces con 10 ml de éter, se evapora el  
30 éter, el pH de la solución se ajusta a 7 con HCl 0,1M y se

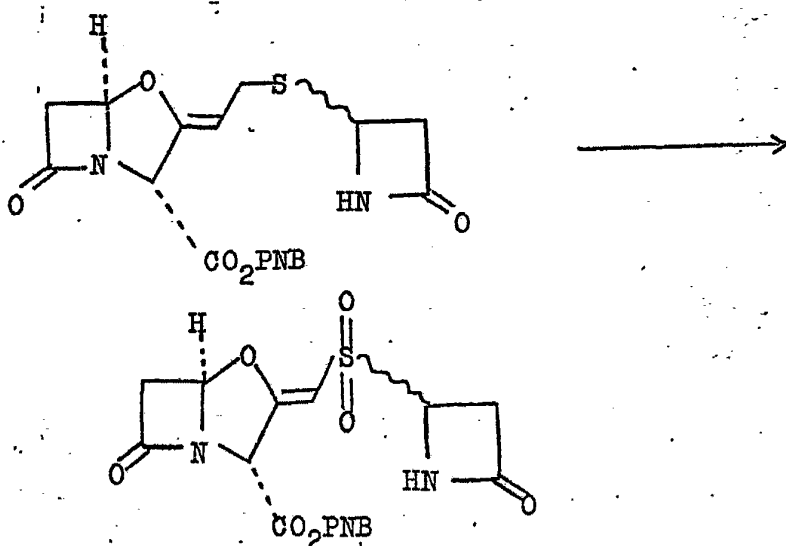
1 liofiliza para dar 46 mg (63 %) de la sal del título.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1785, 1680, 1620 y 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

5 RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,03 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,08 (1H, d,  $J = 17$  Hz,  $6\beta\text{-CH}$ ), 3,52 (1H, dd,  $J = 17$  y 2,5 Hz,  $6\alpha\text{-CH}$ ), 3,95 (2H, d,  $J = 7$  Hz,  $9\text{-CH}_2$ ), 5,74 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz,  $5\text{-CH}$ ).

EJEMPLO 23

9-Desoxi-9-sulfonil-(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato de p-nitrobencilo



20 Se enfría en un baño de hielo a  $0-5^\circ$  una solución de 134 mg de 9-desoxi-9-tio(azetidín-2'-on-4'-il)clavulanato de p-nitrobencilo en 10 ml de dicloruro de metileno seco y se trata gota a gota y agitando con una solución de 100 mg de ácido m-cloroperbenzoico en 10 ml de dicloruro de metileno seco. Una vez completada la adición, la solución se agita a  $0-5^\circ$  durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de diclorometano y se lava con 30 ml de agua. La capa orgánica se lava de nuevo con una solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, agua y finalmente salmuera. La solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. El producto se aísla del residuo por cromatografía en colum-

25

30

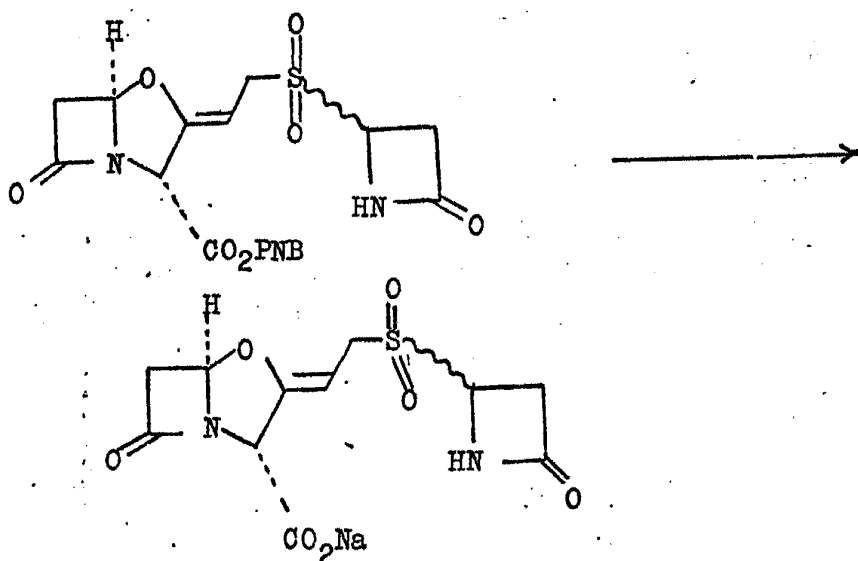
na de gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) 1:1 como eluyente. Se obtienen 85 mg del compuesto del título en forma de espuma incolora.

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1800, 1760, 1610 y 1520 cm<sup>-1</sup>.

RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 3,14 (1H, d, J = 17 Hz, 6 $\beta$ -CH), 3,25 (2H, m, 3'-CH<sub>2</sub>), 3,56 (1H, dd, J = 17 Hz y 2,5 Hz, 6 $\alpha$ -CH), 3,90 (2H, m, 9-CH<sub>2</sub>), 4,5-5,0 (m, 3H), 5,3 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,80 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH), 7,25 (1H, s ancho, NH), 7,52 y 8,21 (4, 2d, Ar-H).

EJEMPLO 24

9-Desoxi-9-sulfonil(azetidin-2-on-4-il)clavulanato sódico



Se disuelven 4,5 mg de 9-desoxi-9-sulfonil(azetidin-2-on-4-il)clavulanato de p-nitrobencilo en 10 ml de tetrahydrofurano y la solución se sacude con 50 mg de paladio al 10 % en carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno, durante una hora. El catalizador se separa por filtración y la solución se trata con un equivalente de bicarbonato sódico en 5 ml de agua y se evapora el tetrahydrofurano. La fase acuosa se lava dos veces con 10 ml de éter, se evapora el éter y el pH se ajusta

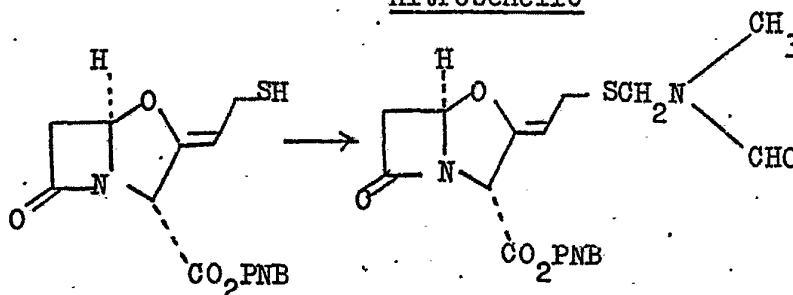
a 7 con HCl 0,1M. La capa acuosa se liofiliza para dar 16 mg (43 %) de la sal del título.

$\nu_{\max}$  (KBr): 1780, 1690 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 25

9-(N-formil-N-metilaminometiltio)-9-desoxiclavulanato de p-

nitrobencilo



Se calienta a 100° durante 2 horas una mezcla de 5,91 g de N-metilformamida y 3,0 g de paraformaldehido, en presencia de una cantidad catalítica de carbonato potásico. Las sustancias de bajo punto de ebullición se separan para dar 8 g de N-metil-N-hidroximetilformamida.

Se disuelven 338 mg de N-metil-N-hidroximetilformamida en 10 ml de dimetoxietano y la solución se enfría a 0°. Se trata la solución con 0,47 ml de 2,6-lutidina y después se agregan gota a gota y agitando 0,29 ml de cloruro de tionilo. Se continúa agitando a 5° durante una hora, transcurrida la cual se filtra la solución y se evapora para dar N-metil-N-clorometilformamida como aceite amarillo pálido. El aceite se disuelve en 10 ml de dimetilformamida y se agregan a la solución 1,4 g de (3R,5R,z)-2-(2-mercaptoetiliden)-clavam-3-carboxilato de 4-nitrobencilo y 0,46 ml de 2,6-lutidina en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche y se diluye con un exceso de acetato de etilo. La solución orgánica se lava dos veces con

1 50 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se  
evapora el disolvente para dar una goma amarilla. Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente se obtienen 314 mg (23 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

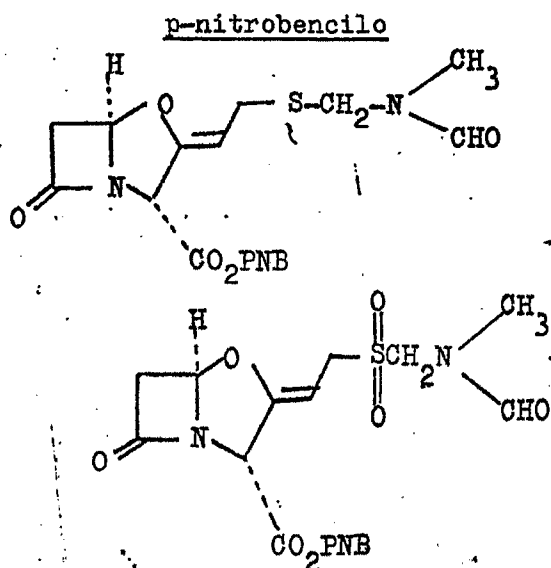
5  $[\alpha]_D^{20} = +24,56$  ( $c = 1,51$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3): 1800, 1750, 1670$  y  $1520 \text{ cm}^{-1}$ .

10 RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,87 y 2,96 (3H, 2s, N-CH<sub>3</sub>); 3-3,7 (4H, 6-CH<sub>2</sub> y 9-CH), 4,24 y 4,42 (2H, 2s, -CH<sub>2</sub>-N), 4,5-4,95 (1H, m, 8-CH), 5,13 y 5,15 (1H, 2s, 3-CH), 5,30 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 5,7 (1H, m, 5-CH), 7,25 y 8,22 (4H, 2d, Ar-H), 7,94 y 8,06 (1H, 2s, N-CHO).

EJEMPLO 26

15 9-(N-formil-N-metilaminometilsulfonil)-9-desoxiclavularato de



30 Se disuelven 0,194 g de 9-(N-formil-N-metilaminometiltio)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 15 ml de diclorometano seco y se tratan con 2,25 equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico a 0°. La solución se agita a 0-5° durante una hora y después se lava sucesivamente con agua, una solución acuosa

1 de bicarbonato sódico 1N, agua y finalmente salmuera. La capa  
orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora  
para dar una goma. Por cromatografía en gel de sílice emplean  
do acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente, se obtie-  
5 nen 0,101 g (48 %) del éster del título como goma incolora.

$[\alpha]_D^{20} + 5,24$  (c = 1,01,  $\text{CHCl}_3$ ).

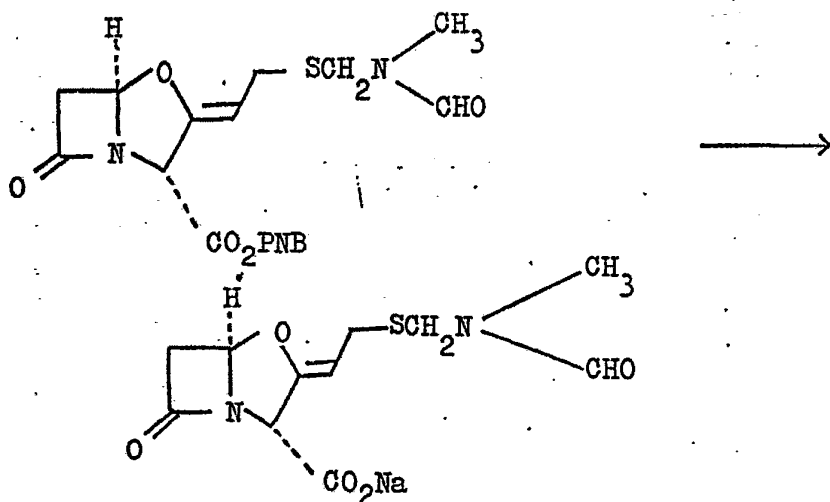
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1800, 1750, 1730 (hombro), 1680 y 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

10 RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,06 y 3,2 (3H, 2s, N- $\text{CH}_3$ ), 3,3-4,2 (4H,  
6- $\text{CH}_2$  y 9- $\text{CH}_2$ ), 4,42 y 4,52 (2H, 2s, - $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,88 (1H, dt,  
J = 1 y 7 Hz, 8-CH), 5,22 (1H, s, -3- $\text{CH}$ ), 5,30 (2H, s, Ar-  
 $\text{CH}_2$ ), 5,75 (1H, d, J = 2-5 Hz, 5- $\text{CH}$ ), 7,22 y 8,22 (4H, 2d,  
Ar-H), 8,04 y 8,11 (1H, 2s, N-CHO).

EJEMPLO 27

9-(N-Formil-N-metilaminometiltio)-9-desoxiclavulanato sódico

15



20

25

30

Se disuelven 151 mg de 9-(N-formil-N-metilaminometiltio)-  
9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 8 ml de tetrahidro-  
furano seco, se agrega a una suspensión previamente hidrogena-  
da de 150 mg de paladio al 10 % en carbón en 8 ml de tetra-  
hidrofurano y la solución se sacude bajo 1 atmósfera de hidró-  
geno durante una hora. Se separa el catalizador por filtración

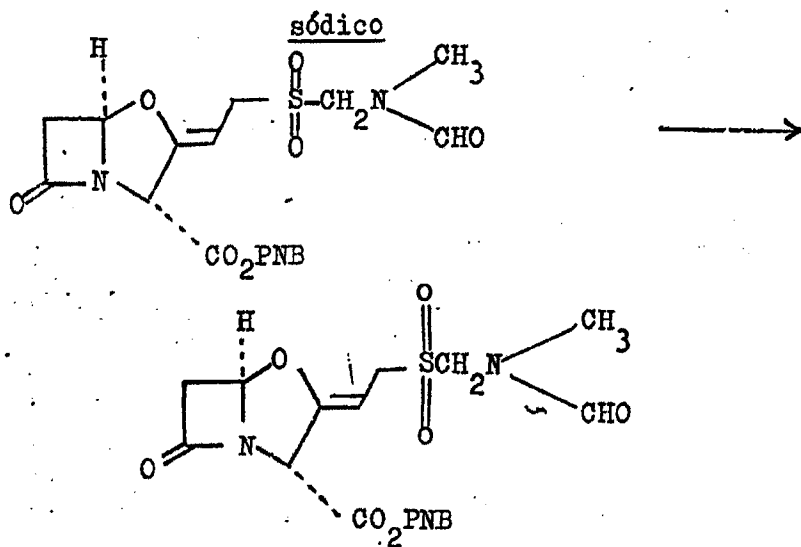
1 y la solución se trata con un equivalente de bicarbonato só-  
dico en 10 ml de agua y se evapora el tetrahidrofurano. La  
fase acuosa se lava dos veces con 20 ml de éter, se evapora  
el éter y el pH se ajusta a 7 con HCl 0,1M. La solución acuo-  
5 sa se liofiliza para dar 71 mg de la sal del título.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1785, 1660 y 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,83 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 2,9-3,70 (4H, 9- $\text{CH}_2$  y 6-  
 $\text{CH}_2$ ), 4,40 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,88 (1H, t, J = 7 Hz, 8- $\text{CH}$ ), 5,67  
(1H, d, J = 2,5 Hz, 5- $\text{CH}$ ), 7,94 (1H, s, N- $\text{CHO}$ ).

10 EJEMPLO 28

9-(N-Formil-N-metilaminometilsulfonil)-9-desoxiclavulanato



25 Se disuelven 101 mg de 9-(N-formil-N-metilaminometilsul-  
fonil)-9-desoxiclavulanato de p-nitrobencilo en 15 ml de te-  
trahidrofurano seco y la solución se sacude con 100 mg de pa-  
ladio al 10 % en carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno, duran-  
te una hora. Se utiliza el tratamiento descrito en el Ejemplo  
27 y se obtienen 53 mg de la sal del título.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1785, 1670 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

30 RMN  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,03 y 3,18 (3H, 2s, N- $\text{CH}_3$ ), 3,3-4,3 (4H, 9-

1  $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 4,83 y 4,87 (2H, 2s, - $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,14 (1H, s, 3- $\text{CH}$ ),  
5,77 (1H, 5- $\text{CH}$ ), 8,10 y 8,15 (1H, 2s, N- $\text{CHO}$ ).

EJEMPLO 29

Composición

- 5 a. Se introducen 250 mg de trihidrato de amoxicilina y 100 mg del compuesto del Ejemplo 21 en una cápsula de gelatina dura de dos piezas. Esta cápsula es adecuada para la administración por vía oral.
- 10 b. Se introducen en un vial de vidrio 250 mg de amoxicilina sódica y 50 mg del compuesto del Ejemplo 10 y se cierra herméticamente. Este vial es adecuado para ser reconstituido con 1,5 ml de agua para inyección (Farmacopea Británica) para formar una solución inyectable.

Demostración 1

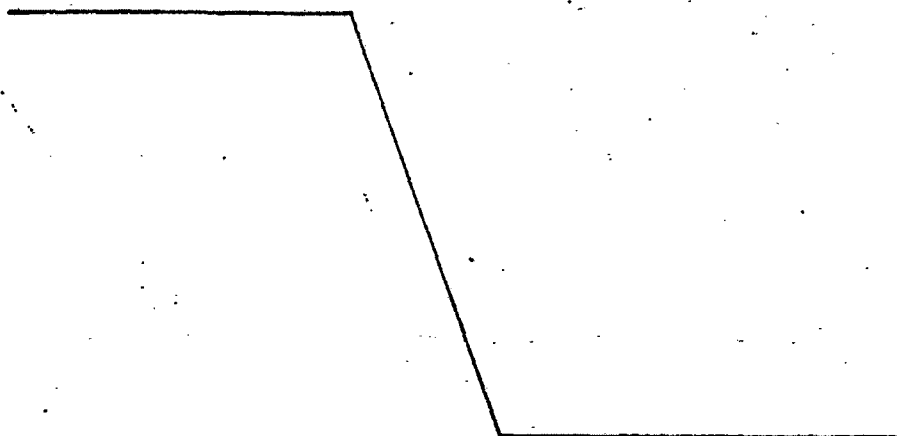
Actividad sinérgica

15 Se ha determinado la concentración mínima de inhibición (CMI) de la ampicilina sola o en presencia de ciertos compuestos de la invención para varias cepas de bacterias. Los resultados están dados a continuación.

20

25

30



| 1  | Compuesto del Ej.nº | Concentración (µg/ml) | CMI, Ampicilina (µg/ml) |                |              |             |
|----|---------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|--------------|-------------|
|    |                     |                       | Staph. Russell          | Klebsiella E70 | Proteus G889 | E.Coli JT39 |
|    | 6                   | 20                    | <0,1                    | 12,5           | 2            | 4           |
|    |                     | 5                     | <0,1                    | 12,5           | 4            | 16          |
|    |                     | 1                     | 0,2                     | 25             | 16           | 125         |
| 5  |                     | 0                     | 500                     | 2000           | >2000        | 2000        |
|    | Compuesto solo      | -                     | 16                      | 500            | 125          | 250         |
|    | 2                   | 20                    | -                       | -              | -            | -           |
| 10 |                     | 5                     | 0,04                    | 1,5            | 1            | 2           |
|    |                     | 1                     | 0,3                     | 6,25           | 4            | 8           |
|    |                     | 0                     | 500                     | 500            | 1000         | 2000        |
|    | Compuesto solo      | -                     | 31,2                    | 15             | 15           | 31,2        |

Demostración 2

Actividad sinérgica

La CMI de la ampicilina sola o en presencia de ciertos compuestos de la invención ha sido determinada para ciertas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Los resultados están dados a continuación (en µg/ml):

| 20 | Compuesto        | Concentración del inhibidor (µg/ml) | Staph. aureus Russell | Kleb. aerogenes E70 | E. coli JT39 |
|----|------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
|    | Ampicilina       | -                                   | 125-500               | 500-2000            | ≥2000        |
|    | Amp + Comp Ej. 2 | 5                                   | 0,04                  | 1,5                 | 2            |
| 25 | " "              | 1                                   | 0,3                   | 6,2                 | 8            |
|    | Comp Ej. 2 solo  | -                                   | 31,2                  | 16                  | 31,2         |
|    | Amp + Comp Ej. 6 | 5                                   | <10,1                 | 12,5                | 16           |
|    | " "              | 1                                   | 0,2                   | 25                  | 125          |
|    | Comp Ej. 6 solo  | -                                   | 16                    | 500                 | 250          |

|    | Compuesto         | Concentración del inhibidor (µg/ml) | Staph. aureus Russell | Kleb. aerogenes E70 | E. coli JT39 |
|----|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| 1  | Amp + Comp Ej. 20 | 5                                   | 0,16                  | 6,2                 | 4            |
|    | " "               | 1                                   | 0,6                   | 12,5                | 31,2         |
| 5  | Comp Ej. 20 solo  | -                                   | 34                    | 62,5                | 62,5         |
|    | Amp + Comp Ej. 8  | 5                                   | 0,16                  | 12,5                | 31,2         |
|    | " "               | 1                                   | 0,6                   | 25                  | 250          |
|    | Comp Ej. 8 solo   | -                                   | 62,5                  | 250                 | 250          |
|    | Amp + Comp Ej. 10 | 5                                   | 0,08                  | 3,1                 | 4            |
| 10 | " "               | 1                                   | 0,3                   | 3,1                 | 8            |
|    | Comp Ej. 10 solo  | -                                   | 31,2                  | 62,5                | 62,5         |
|    | Amp + Comp Ej. 13 | 5                                   | 0,02                  | 3,1                 | 4            |
|    | " "               | 1                                   | 0,08                  | 6,2                 | 16           |
|    | Comp Ej. 13 solo  | -                                   | 16                    | 62,5                | 125          |
| 15 | Amp + Comp Ej. 22 | 5                                   | 0,3                   | 1,6                 | 1            |
|    | " "               | 1                                   | 0,6                   | 3,1                 | 4            |
|    | Comp Ej. 22 solo  | -                                   | 62,5                  | 62,5                | 31,2         |
|    | Amp + Comp Ej. 21 | 5                                   | 0,3                   | 3,1                 | 4            |
|    | " "               | 1                                   | 1,2                   | 6,2                 | 8            |
| 20 | Comp Ej. 21 solo  | -                                   | 125                   | 125                 | 62,5         |
|    | Amp + Comp Ej. 24 | 5                                   | 1,2                   | 6                   | 8            |
|    | " "               | 1                                   | >10                   | 50                  | 31,2         |
|    | Comp Ej. 24 solo  | -                                   | 500                   | 125                 | 62,5         |
|    | Amp + Comp Ej. 14 | 5                                   | 0,3                   | 6                   | 8            |
| 25 | " "               | 1                                   | 1,2                   | 25                  | 62,5         |
|    | Comp Ej. 14 solo  | -                                   | 31,2                  | 125                 | 62,5         |
|    | Amp + Comp Ej. 27 | 5                                   | Inhibido              | 6,2                 | 16           |
|    | " "               | 1                                   | 0,16                  | 12,5                | 250          |
| 30 | Comp Ej. 27 solo  | -                                   | 16                    | 125                 | 62,5         |

| Compuesto         | Concentración del inhibidor (µg/ml) | Staph. aureus Russell | Kleb. aerogenes E70 | E. coli JT39 |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| Amp + Comp Ej. 28 | 5                                   | 0,04                  | 1,6                 | (2)          |
| " "               | 1                                   | 0,3                   | 3,1                 | 8            |
| Comp Ej. 28 solo  | -                                   | 16                    | 31,2                | 16           |

( ) = Se observa cierta inhibición producida por el compuesto solo.

Demostración 3

Efecto in vivo

Se ha determinado la  $DC_{50}$  en ratones infectados intraperitonealmente con E. coli E96. La amoxicilina y los compuestos sinérgicos se administraron subcutáneamente al cabo de 1 y 5 horas después de la infección. Los compuestos sinérgicos se emplearon en una proporción de 2 mg/kg.

|                                | $DC_{50}$ (mg/kg x 2) |
|--------------------------------|-----------------------|
| Amoxicilina sola               | >1000                 |
| Amoxicilina + Compuesto Ej. 20 | 20                    |
| " + Compuesto Ej. 13           | 17                    |
| " + Compuesto Ej. 24           | 25                    |
| " + Compuesto Ej. 21           | 6                     |
| " + Compuesto Ej. 22           | 9                     |
| " + Compuesto Ej. 28           | 9                     |
| " + Compuesto Ej. 10           | 8                     |

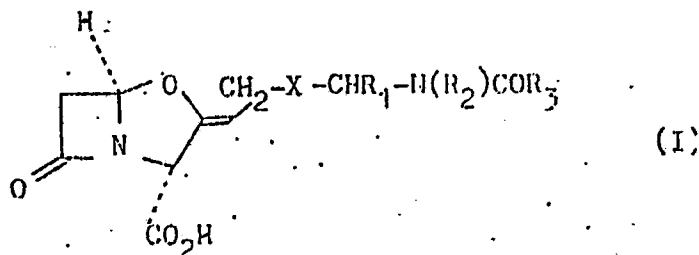
Estos ensayos demuestran que se obtiene una buena actividad.

A las dosis terapéuticas, no se ha observado ningún efecto tóxico evidente inducido por las drogas. La  $DL_{50}$  de los compuestos es típicamente superior a 500 mg/kg por vía oral.

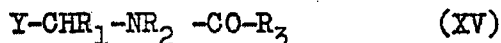
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un derivado del ácido clavulánico de fórmula (I)



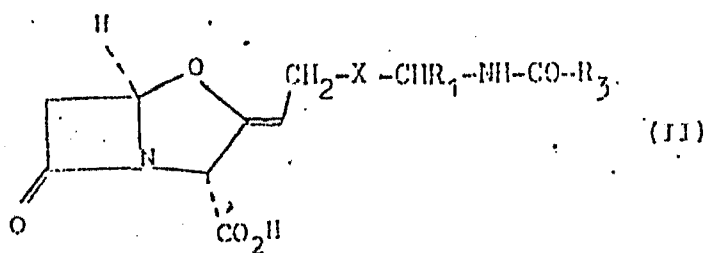
o una sal o éster del mismo donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior arilo o aralquilo,  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente hidrógeno, arilo, aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, o  $R_3$  está unido al  $R_1$  para formar un anillo de 4-, 5- o 6- miembros o está unido al  $R_2$  para formar un anillo de 5- ó 6- miembros y X es S, SO ó SO<sub>2</sub>, cuyo procedimiento comprende la reacción de un éster de ácido 9-mercaptodesóxiclavulánico con un compuesto de fórmula (X V):



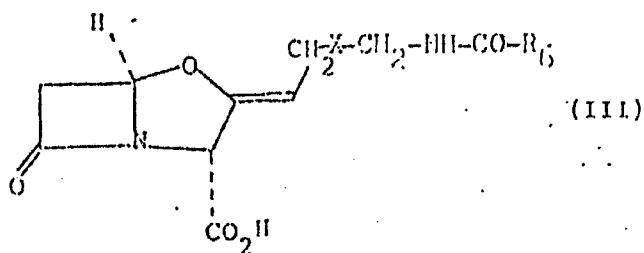
donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definieron en relación a la fórmula I que Y es un grupo desplazable; y a continuación, si se desea convertir el éster así producido en el ácido libre o una sal del mismo, y/o si se desea, convertir el compuesto donde X es S en un compuesto donde X es SO ó SO<sub>2</sub>.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde de el compuesto de fórmula I obtenido se selecciona entre el grupo formado por las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX):

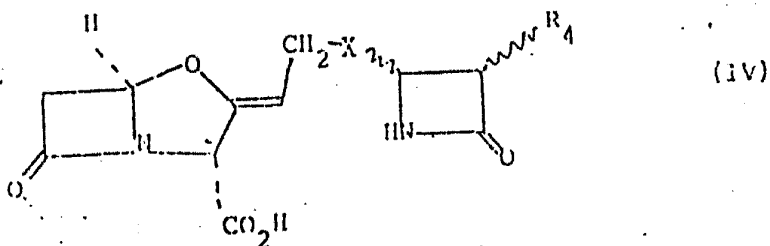
1



5

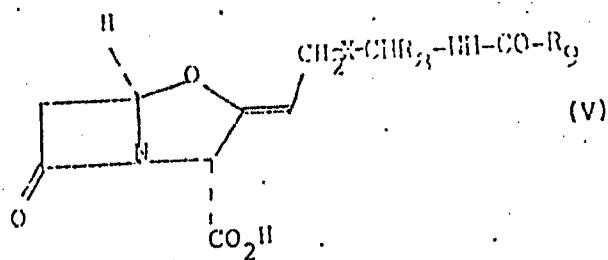


10

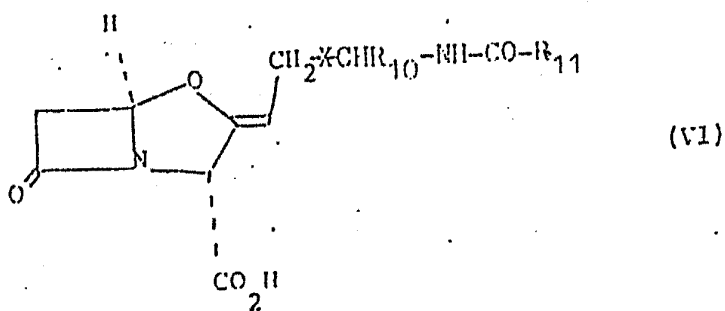


15

20

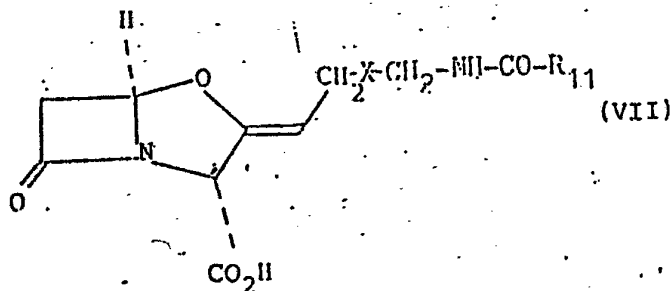


25



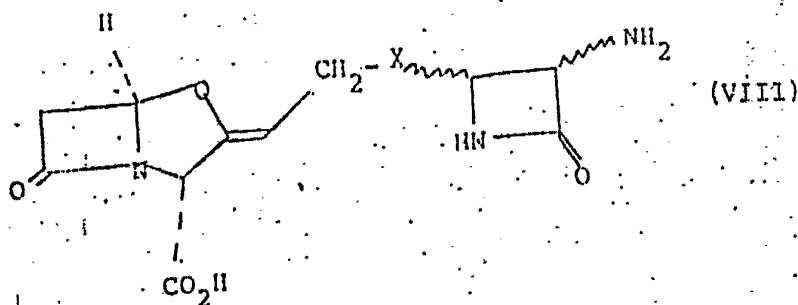
30

1

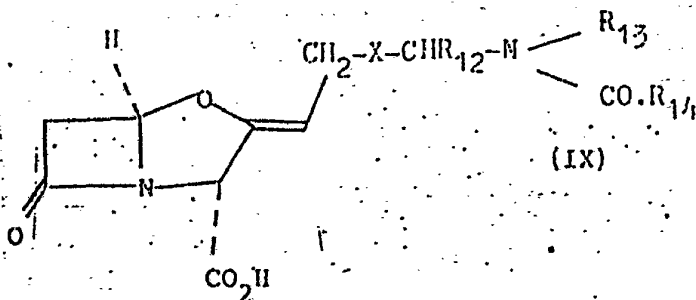


5

10



15

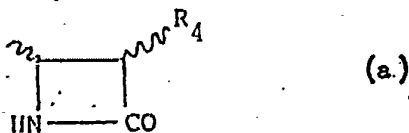


20

o una sal del mismo donde:

(i) en relación con la fórmula (II) R es un átomo de hidrógeno y <sub>1</sub>  
R es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo in-  
<sub>3</sub>ferior o alquilo inferior sustituido, o R y R están unidos de forma  
<sub>1</sub> <sub>3</sub>que el radical CHR NH.CO.R forma un grupo de sub-fórmula (a):

25



30

donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo NH.CO.R donde R es un  
<sub>4</sub> <sub>5</sub> <sub>5</sub>grupo alquilo inferior, alcoxi (inferior) alquilo inferior, arilo,

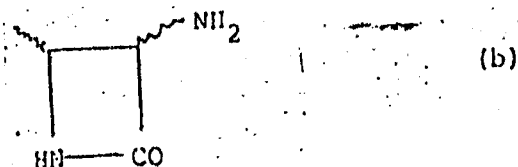
1 aralquilo ariloxialquilo alcoxi inferior o ariloxi y X es S, SO o SO .

2  
5 (ii) En relación a la fórmula (III) R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido y X es S, SO ó SO ;

(iii) en relación a la fórmula (IV) R<sup>2</sup> y X son como se definen en (i);

(iv) en relación a la fórmula (V) R<sup>8</sup> es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo, R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo, aralquilo, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido y X es S, SO ó SO ;

10 (v) en relación con la fórmula (VI) R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R<sup>10</sup> es un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo amino y opcionalmente por un grupo arilo o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> están unidos a fin de que el radical CHR<sup>10</sup>-NH-CO-R<sup>11</sup> formen grupo de sub-fórmula (b) ;



20 y X es S, SO ó SO .

(vi) en relación con la fórmula (VII) R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituidos por un grupo amino o R<sup>11</sup> es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituidos por un grupo amino y por un grupo arilo y X es S, SO ó SO ;

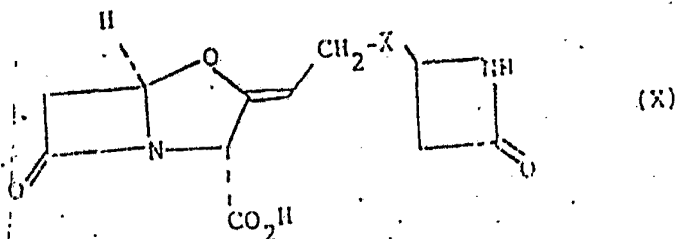
25 (vii) en relación con la fórmula (VIII) X es S, SO, ó SO ;

(viii) en relación con la fórmula (IX) R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo, R<sup>12</sup> es un grupo arilo aralquilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido y R<sup>13</sup> es un grupo alquilo inferior o está unido al R<sup>14</sup> para formar un anillo de 4-

1 5- ó 6-miembros o está unido al R<sub>13</sub> para formar un anillo de  
5- ó 6- miembros y X es S, SO ó SO<sub>2</sub>.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (X)

5

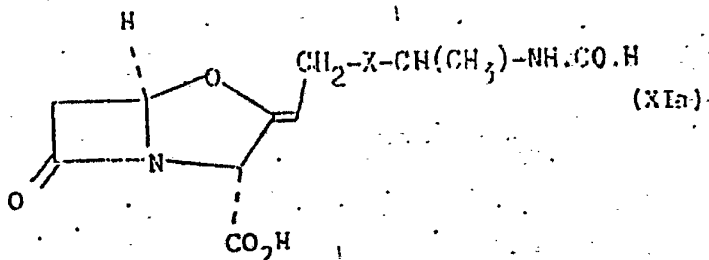


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es  
S, SO, ó SO<sub>2</sub>.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (XIa)

15

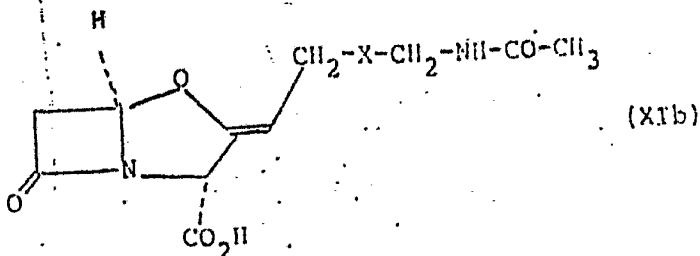


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es  
S, SO ó SO<sub>2</sub>.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (XIb)

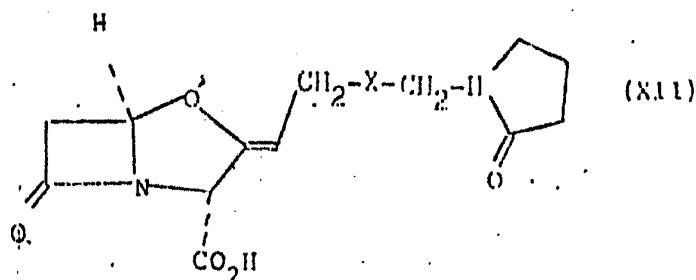
25



30

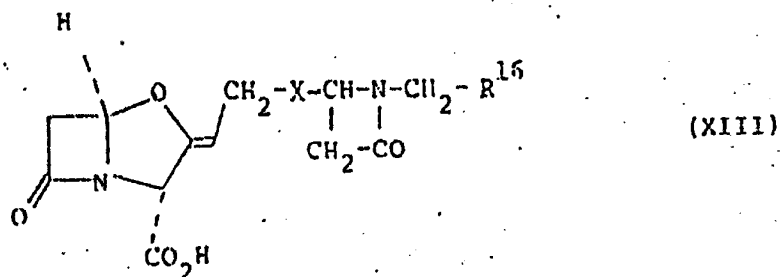
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es  
S, SO ó SO<sub>2</sub>.

1 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (XII)



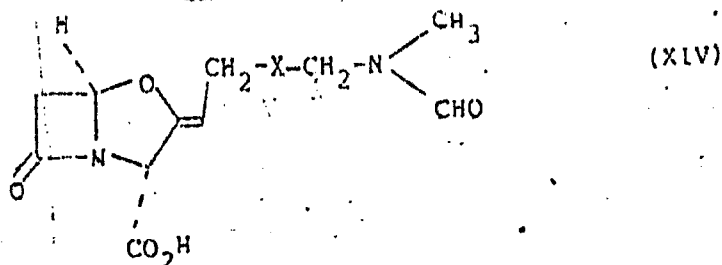
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo X es S, SO  
ó SO<sub>2</sub>.

10 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (XIII)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R<sub>16</sub>  
es H ó CO<sub>2</sub>H y X es S, SO ó SO<sub>2</sub>.

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (XIV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es  
S, SO, ó SO<sub>2</sub>.

30 9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

dicaciones 1 a 8, donde se obtiene el compuesto de fórmula I en forma de sal de sodio, potasio, calcio, ó magnesio.

10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DEL ACIDO CLAVULANICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 septiembre 1.979  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

